1

PETITORIO

00001 901

02 084184 00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02084184 00000000 Folios: 901
Fecha (AMD): 2002-09-19 17:17:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[ ]	Capítulo I.	[X]	Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New York, Estados Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500 Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Eric Platt Arnold; Thomas Allen Chappie; Jianhua Huang; John Michael Humphrey; Arthur Adam Nagel; Brian Thomas O'Neil; Susan Beth Sobolov-Jaynes; Lawrence Albert Vincent.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/00629 Fecha Abril 6, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/77100 Fecha Octubre 18, 2001

(6) Título (54) COMPUESTOS QUE CONTIENEN BENZAMIDO-PIPERIDINA Y CÓMPUESTOS RELACIONADOS.

(7) Clasificación Internacional (51) < 07D 401/00 ; A61K 31/5395

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	US	Abril 10, 2000	60/195,922
	US	Junio 20, 2000	60/212,922

(9) Comprobante de pago No. 51,153; 36,982 **Fecha** 05-08-02; 07-06-02

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

(10) **ANEXOS**

~~0006~~

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [X] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Documentos de Prioridad US No. 60/195,922; 60/212,922 y sus respectivas traducciones; Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicacion : 02084184 00000000 Folios: 001
Fecha (AMD): 2002-09-19 17:17:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FABR NACI 411 PRESENTAC
NIT : 800176089-2 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 02 - 51.153
FECHA : AGOSTO 5 DE 2002

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE [redacted] GOMEZ	DEVOLUCION TASA			471	05/08/2002	300,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	300,000.00
		TOTAL :	$ 300,000.00

SON: TRESCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

4 5

0006

NIT : 800176089-2

Radicacion : 02004184 00000000 Folios: 901
Fecha (AMD): 2002-09-19 17:17:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 36,962
FECHA : JUNIO 7 DE 2002

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE [redacted]IS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9226066	07/06/2002	28,841,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	[redacted]005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	78,000.00
		TOTAL :	78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1.compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto relieve.

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA.

17 SET 2002

BOGOTA D.C. - COLOMBIA
JULIO MAURICIO DE BAUTISTA
NOTARIO ENCARGADO

Marlen Neira

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español inglés
Resolución No. 2117 del / Oct.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por **PFIZER PRODUCTS INC.**, compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a **CARLOS R. OLARTE.**

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 19

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

17 SET 2002

BOGOTA D.C. - COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

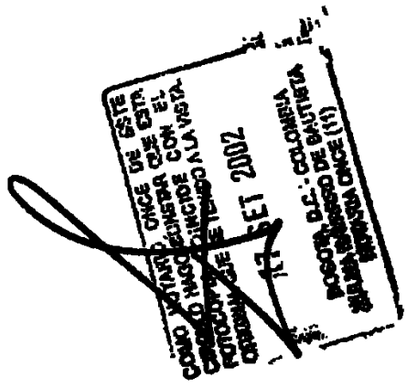
2170

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS.

LEGALIZACION
RESPONSABILIDAD DEL CONTENIDO

2001 FEB -6 P 11:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 18-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 8604
E-MAIL:CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

00003 9
7

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor **KENNETH GREENWOOD**, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por **J. M. A. MASON**, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que **PFIZER PRODUCTS INC.** es una Sociedad debidamente constituída, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que el Señor **J. TREVOR LUMB**, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario **KENNETH GREENWOOD.**

El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182
Derechos: US$106.00, CANCELADOS.

JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
17 SET 2002
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

407608

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 FEB -2 P 3:11

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO PUEDO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

17 SET 2002

BOGOTA D.C. - COLOMBIA
EMILMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

RAISBECK, LAÑA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3749
TELEFONO: 285-1466
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

0001 10
8

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January

19 2001 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That J. Trevor Lumb

of legal age and domiciled in U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4. That the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY.

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 11 Day Of January 2001
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de

de 19 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

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

de la persona jurídica

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
17 SET 2002
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

4. Que la persona jurídica

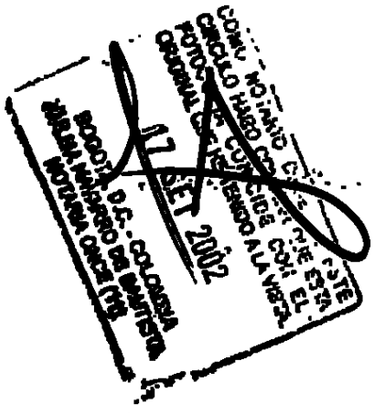
con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyan su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que, al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

El Notario Público



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

RAISBECK, LAÑA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1466
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

9 H

000 11

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, United States of America.

On the 2nd day of January 2001

J. Trevor Lumb
Vice President

15X

PODER

La abajo firmada.

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de :

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, cesiones, presentación y tramitación de oposiciones, cámbios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones , protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO DOY CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
17 SET 2002
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ELVIRA RODRIGUEZ DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

Dado y firmado en

A los

19

43 A1

000131

10 T

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS QUE CONTIENEN BENZAMINO-PIPERIDINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS**, cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

(Fdo.) Eric Platt Arnold 14 Marzo 2001

Lugar, fecha y firma – Eric Platt Arnold

(Fdo.) Thomas Allen Chappie 14 Marzo 2001

Lugar, fecha y firma – Thomas Allen Chappie

(Fdo.) Jianhua Huang 17 Marzo 2001

Lugar, fecha y firma – Jianhua Huang

(Fdo.) John Michael Humphrey 14 Marzo 2001

Lugar, fecha y firma – John Michael Humphrey

(Fdo.) Arthur Adam Nagel 14 Marzo 2001

Lugar, fecha y firma – Arthur Adam Angel

(Fdo.) Brian Thomas O'Neill 14 Marzo 2001

Lugar, fecha y firma – BrianThomas O'Neill

(Fdo.) Susan Beth Sobolov-Jaynes 19 Marzo 2001

Lugar, fecha y firma –Susan Beth Sobolov-Jaynes

(Fdo.) Lawrence Albert Vincent 14 Marzo 2001

Lugar, fecha y firma – Lawrence Albert Vincent

Todos firmarón en Groton, Estado de Connecticut, USA.

Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 25 días del mes de Abril de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PÚBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLE

Convención de la (Haye de Octubre 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. actuando en calidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de el antedicho Notario Público

   Certificado

5. en Londres 6. el 26 de Abril de 2001
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos Exteriores y de la Commonwealth

GODE 15
12

8. Número **G887279**

9. Sello/Estampilla

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y
De la Commonwealth)

10. Firma

(Fdo.) **T.S. Cunningham**

Por el Secretario de Estado

PC10723/20161

90094 16
13

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Eric Platt Arnold — 14 March 2001
Place, date and signature - Eric Platt Arnold

Thomas Allen Chappie — 14 March 2001
Place, date and signature - Thomas Allen Chappie

17 March 2001
Place, date and signature - Jianhua Huang

John Michael Humphrey — 14 March 2001
Place, date and signature - John Michael Humphrey

Arthur Adam Nagel — 14 March 2001
Place, date and signature - Arthur Adam Nagel

Brian Thomas O'Neill — 14 March 2001
Place, date and signature - Brian Thomas O'Neill

Susan Beth Sobolov-Jaynes — 19 March 2001
Place, date and signature - Susan Beth Sobolev-Jaynes

Lawrence Albert Vincent — 14 March 2001
Place, date and signature - Lawrence Albert Vincent

All signed at Groton, Connecticut, USA

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 25th Day Of April 2001

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

4795'

14

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / *Le présent acte public*

2. Has been signed by / a été signé par: **K Greenwood**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: **The Said Notary Public**

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **26 April 2001**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G887279**

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: **T.S. Cunningham**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 October 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/77100 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/00

(21) International Application Number: PCT/IB01/00629

(22) International Filing Date: 6 April 2001 (06.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/195,922 10 April 2000 (10.04.2000) US
60/212,922 20 June 2000 (20.06.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: ARNOLD, Eric, Platt [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). CHAPPIE, Thomas, Allen [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). HUANG, Jianhua [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). HUMPHREY, John, Michael [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). NAGEL, Arthur, Adam [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). O'NEILL, Brian, Thomas [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). SOBOLOV-JAYNES, Susan, Beth [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). VINCENT, Lawrence, Albert [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London, W1G 8ER (GB).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/77100 A2

(54) Title: BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to certain benzoamide piperidine containing compounds and related compounds that exhibit activity as NK-1 receptor antagonists, (e.g., substance P receptor antagonists), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment and prevention of central nervous system disorders, inflammatory disorders, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, gastrointestinal disorders, disorders caused by *helicobacter pylori*, disorders of the immune system, urinary incontinence, pain, migraine, emesis, angiogenesis and other disorders.

BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS

The present invention relates to certain benzoamide piperidine containing compounds and related compounds that exhibit activity as NK-1 receptor antagonists, (e.g., substance P receptor antagonists), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment and prevention of central nervous system disorders, inflammatory disorders, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, gastrointestinal disorders, disorders caused by *helicobacter pylori*, disorders of the immune system, urinary incontinence, pain, migraine, emesis, angiogenesis and other disorders.

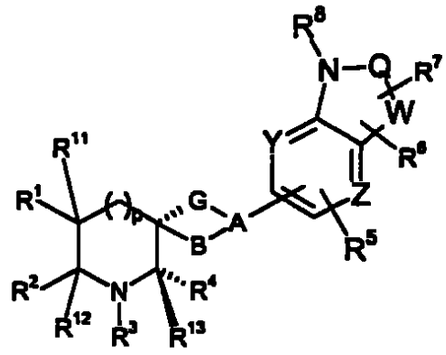
Substance P is a naturally occurring undecapeptide belonging to the tachykinin family of peptides, the latter being so-named because of their prompt stimulatory action on smooth muscle tissue. More specially, substance P is a pharmaceutically active neuropeptide that is produced in mammals (having originally been isolated from gut) and possesses a characteristic amino acid sequence that is illustrated by D. F. Veber et al. in US Pat. 4,680,283. The wide involvement of substance P and other tachykinins in the pathophysiology of numerous diseases has been amply demonstrated in the art.

World Patent Application WO 97/03066, published January 30, 1997, and U.S. Patent Application 08/98004, filed May 9, 1996, refer to substituted benzolactam and cyclicthioamide compounds that exhibit activity as substance P receptor antagonists. Other substance P receptor antagonists containing a fused bicyclic moiety are referred to in the following: U.S. Patent Application 09/011,271, filed June 10, 1996; U.S. Provisional Patent Application 60/132,858, filed May 6, 1999; U.S. Patent Application 09/402,630, filed October 26, 1998; and World Patent Application WO 99/13663, published June 23, 1994.

The foregoing patent applications are incorporated herein by reference in their entirety.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of the formula



I

wherein Q is C=NH, C=CH_2, C=S, C=O, SO or SO_2;

A is CH, CH_2, $C(C_1-C_6)$alkyl, $CH(C_1-C_6)$alkyl, $C(CF_3)$ or $CH(CF_3)$, with the proviso that when B is present, A must be either CH, $C(C_1-C_6)$alkyl or $C(CF_3)$;

B is absent or is methylene or ethylene;

each of Y and Z is N or CH, with the proviso that Y and Z can not both be N;

G is $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ or $O(CH_2)_q$, wherein q is zero or one;

with the proviso that when q is zero, G is NH_2, SH or OH;

W is a one carbon linking group (i.e., methylene) or a saturated or unsaturated two or three carbon linking group, wherein each of the foregoing W groups can optionally be substituted with one substituent R^7 or two substituents R^7 and R^8, or W is a one carbon linking group that forms, together with a 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group that forms, together with a separate 1, 2 or 3 carbon chain, a fused 3, 4 or 5 membered ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group, wherein one of the two carbons in the chain forms, together with a separate 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

p is zero, one or two;

R^3 is selected from hydrogen, COR^9, CO_2R^9, optionally substituted phenyl, optionally substituted heterocyclic rings, and optionally substituted (C_1-C_8)alkyl wherein one of the CH_2 groups of said (C_1-C_8) alkyl may optionally be replaced with a sulfur, oxygen or carbonyl group and wherein said (C_1-C_8)alkyl can optionally be substituted with from one to three substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from hydroxy, oxo, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, halo, optionally substituted heterocyclic rings, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, and (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are selected, independently, from 3 to 7 membered saturated or unsaturated monocyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, and 8 to 12 membered saturated or unsaturated bicyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, wherein said heteroatoms are selected, independently, from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that there can not be two adjacent ring oxygen atoms or two adjacent ring sulfur atoms in either the monocyclic or bicyclic heterocyclic rings, and with the proviso that heterocyclic rings formed from NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$ must contain at least one nitrogen atom;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, independently selected from oxo, hydroxy, thioxo, halo, cyano,

phenyl, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, wherein m is zero, one or two, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from halo, CF_3, methoxy and phenyl;

and wherein the phenyl groups of R^3 and the phenyl substituents in the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substitutents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, wherein m is zero, one or two, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_6)alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, that are selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy and cyano;

or R^1 and R^2, together with the carbon atoms to which they are attached, or R^2 and R^3, together with the carbon and nitrogen to which they are attached, respectively, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or R^1 and R^2, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^1 and R^2 or by R^2 and R^3 can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from halo, oxo, NR^9R^{10}, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

or R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, or R^{12} and R^{13}, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^{12} and R^{13} can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from NR^9R^{10}, halo, phenyl-S-, phenyl-SO-, phenyl-SO_2-, oxo, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably

with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms:

with the proviso that no more than one of R^1 and R^2, R^2 and R^3, and R^{12} and R^{13} can form a ring;

R^4 is selected from phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-thienyl, and pyrimidyl, wherein R^4 can be optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero or one substituent, selected, independently, from halo, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_6) alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

R^5 and R^6 are selected, independently, from hydrogen, -SO(C_1–C_6)alkyl, -SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2–aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

R^8 and R^7 are selected, independently, from -SO(C_1–C_6)alkyl, -SO_2-(C_1–C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2–aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

or R^9 and R^{10}, when R^3 is NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$, can form, together with the nitrogen to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom;

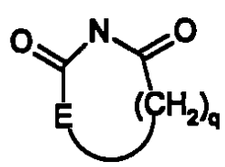
and wherein the phenyl groups in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 and the phenyl moiety of phenyl (C_1-C_2)alkyl in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that

are selected, independently, from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

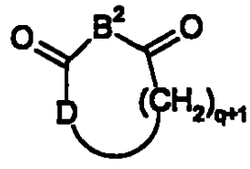
with the proviso that: (a) R^6 can not be halo, hydroxy, cyano, aryloxy, heteroaryloxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_8)alkoxy or methyl substituted with from 1-3 fluorine atoms; and (b) when Q is C=O or C=S, and Y and Z are both carbon, and W is a methylene, ethylene or propylene group that is optionally substituted with (C_1–C_8)alkyl or fluoro substituted (C_1-C_8)alkyl, and all of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are hydrogen, and R^5, R^6, R^7, and R^8 are selected from hydrogen, halo, (C_1–C_8) alkyl optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, (C_1–C_8) alkoxy optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, then R^3 can not be hydrogen;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Examples of the optionally substituted heterocyclic rings of R^3 and the optionally substituted heterocyclic ring substitutents on the alkyl groups of R^3 are the following: pyrimidinyl, benzoxazolyl, 2,3-dihydro-3-oxobenzisosulfonazol-2-yl, morpholin-1-yl, thiomorpholin-1-yl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, furyl, pyridyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, quinolyl, thiazolyl, and thienyl, and groups of the formulas



and



wherein B^2 and D are selected from carbon, oxygen and nitrogen, and at least one of B^2 and D is other than carbon; E is carbon or nitrogen; q is an integer from 1 to 5; any one of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be optionally substituted with (C_1–C_8)alkyl or (C_1-C_8) spiroalkyl; and either any one pair of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be bridged by a one or two carbon atom linkage, or any one pair of adjacent carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may form, together with from one to three carbon atoms that are not members of the carbonyl containing ring, a (C_3-C_5) fused carbocyclic ring.

Compounds of formula I may contain chiral centers and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the formula I, both as racemic mixtures and as individual enantiomers and diastereoismers of such compounds, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment defined above that contain or employ them, respectively.

As the compounds of formula I of this invention possess at least two asymmetric centers, they are capable of occurring in various stereoisomeric forms or configurations. Hence, the compounds can exist in separated (+)- and (-)-optically active forms, as well as mixtures thereof. The present invention includes all such forms within its scope. Individual isomers can be obtained by known methods, such as optical resolution, optically selective reaction, or chromatographic separation in the preparation of the final product or its intermediate.

In so far as the compounds of formula I of this invention are basic compounds, they are all capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the base compound from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and thereafter convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bi-tartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate))salts.

Individual enantiomers of the compounds of formula I may have advantages, as compared with the racemic mixtures of these compounds, in the treatment of various disorders or conditions. For example, the compounds prepared from the 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino template are preferred.

The present invention also includes isotopically labelled compounds, which are identical to those recited in formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the

aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkyl" groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso- sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, and the like.

The term "alkoxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "alkyl-O-", wherein "alkyl" is as defined above. Examples of "alkoxy" groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and pentoxy.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes unsaturated hydrocarbon radicals having one or more double bonds connecting two carbon atoms, wherein said hydrocarbon radical may have straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkenyl" groups include, but are not limited to, ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, and dimethylpentyl, and include E and Z forms where applicable.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an aromatic ring system with no heteroatoms, which can be either unsubstituted or substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C_1-C_4)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms.

The term "aryloxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "aryl-O-", wherein "aryl" is as defined above.

The term "heteroaryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an aromatic heterocycle containing five or six ring members, of which from 1 to 4 can be heteroatoms selected, independently, from N, S and O, and which rings can be unsubstituted, monosubstituted or disubstituted with substituents selected, independently, from the group

consisting of halo, (C_1-C_4)alkyl, and (C_1-C_4)alkoxy, optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

The term "heteroaryloxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "heteroaryl-O", wherein heteroaryl is as defined above.

The term "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites.

The terms "halo" and "halogen", as used herein, unless otherwise indicated, include, fluoro, chloro, bromo and iodo.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or preventing one or more symptoms of such condition or disorder. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

The term "methylene", as used herein, means $-CH_2-$.

The term "ethylene", as used herein, means $-CH_2CH_2-$.

The term "propylene", as used herein, means $-CH_2CH_2CH_2-$.

More specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is absent and A is CH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is a carbonyl group.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y and Z are both CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is CO_2R^8.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is absent, G is NH and A is CH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein W is ethylene.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is phenyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is phenyl and R^5 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is phenyl and R^5 is methyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein p is one.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from hydrogen, methyl, ethyl and propyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein both R^2 and R^{12} are other than hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH and Z is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH and Z is nitrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl and CF_3.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl and CF_3.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is SO.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is SO_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is nitrogen and Z is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=S.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^6 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^6 is methyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is a heterocyclic ring.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring selected from imidazolyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, benzoxazol-2-yl, and 5-oxo-pyrrolidin-2-yl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^6 is a cycloalkyl group.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^6 is a cyclopropyl group.

Preferred compounds of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is optionally substituted pyridyl.

Other preferred compounds of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 and R^{12} are selected from (C_1-C_3)alkyl.

Examples of preferred compounds of this invention are the isomers of the following compounds that have the stereochemistry depicted in structural formula I, and their pharmaceutically acceptable salts:

7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-methoxy-benzyl)-(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(Imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl- piperidin-1-yl]-2-pyridin-3-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-4-yl-ethanone;

2-Imidazol-1-yl-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone;

2-Dimethylamino-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone;

3-(2-Benzyloxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-ethanone;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

7-[[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-2-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Dibenzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxy-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-chroman-4-one;

(5-Methyl-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2,2-Dimethyl-chroman-6-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(1H-Benzoimidazol-5-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

1-[2-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-phenyl]-pyrrolidin-2-one;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-[3-(pyridin-2-yloxy)-benzyl]-amine

[3-(4-Methoxy-phenoxy)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amine;

Furan-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-3-ylmethyl-amine;

(3-Methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Benzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Ethyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-7-{[1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Furan-3-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5,7-Dimethoxy-1H-indol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Oxy-quinoxalin-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-quinoxalin-2-ylmethyl-amine;

7-{[1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-[2-phenyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-3-yl]-amine;

6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

3-(2-Cyclopropoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

[1-(2-Methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

6-Hydroxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-{[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

[3-Chloro-2-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-Ethyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin 2-one;

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-2-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b- tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-yl-methyl)- (2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3,-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one; and

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

Other examples of preferred compounds of this invention are the following compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts:

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(2S,3S,6S)-6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2-one;

7-[(6,6-Dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(2S,3S,6S)-6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

5-[(5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(5-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-5-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2^6-benzo[c][1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-spirocyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-spirocyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

(1S, 1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(1S,2S,5R)-(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R, 1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(1R,2R,5S)-(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-((1S,2S,5R) 1-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-amine;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-((1R,2R,5S) 1-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-amine;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1S,2S,5R)-(1-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-amine)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one; and

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2^6-benzo[c][1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine.

Other examples of preferred compounds of this invention are:

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one monohydrochloride;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one monohydrochloride;

5-[(5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(5-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride; and

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-5-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride.

Other examples of preferred compounds of this invention are:

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

(1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono (D)-lactate;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono (D)-lactate;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono (D)-lactate;

5-[(5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(5-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate; and

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-5-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono (D)-lactate.

Other examples of preferred compounds of this invention are:

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(L)-lactate;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(L)-lactate;

5-[(5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(5-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate; and

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-5-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate.

Other examples of compounds of this invention are the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Tert-butyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isobutyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,4']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexane-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-(-4-fluorophenyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,2']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one; and

6-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-5-methoxy-1,1-dimethyl-indan-2-one.

The compounds of formula I of this invention have useful pharmaceutical and medicinal properties. The compounds of formula I of this invention exhibit significant substance P receptor-binding activity and therefore are of value in the treatment of a wide variety of clinical conditions that are characterized by the presence of an excess of tachykinin, in particular, substance P, activity. Thus, for example, an excess of tachykinin, and in particular, substance P, activity is implicated in a variety of disorders of the central nervous system. Such disorders include, but are not limited to those enumerated in the paragraphs below.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders,

such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human,

comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

Examples of the types of pain that can be treated with the compounds of formula I of the present invention and their pharmaceutically acceptable salts include pain resulting from soft tissue and peripheral damage, such as acute trauma, pain associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, musculo-skeletal pain, such as pain experienced after trauma; spinal pain, dental pain, myofascial pain syndromes, episiotomy pain, and pain resulting from burns; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain, for example, dysmenorrhoea, labour pain and pain associated with endometriosis; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial pain, nerve root damage, trigeminal neuralgia, neuropathic lower back pain, HIV related neuropathic pain, cancer related neuropathic pain, diabetic neuropathic pain, and arachnoiditis; neuropathic and non-neuropathic pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord or brain stem damage; lower back pain; sciatica; phantom limb pain, headache, including migraine and other vascular headaches, acute or chronic tension headache, cluster headache, temperomandibular pain and maxillary sinus pain; pain resulting from ankylosing spondylitis and gout; pain caused by increased blader contractions; post operative pain; scar pain; and chronic non-neuropathic pain such as pain associated with fibromyalgia, HIV, rheumatoid and osteoarthritis, anthralgia and myalgia, sprains, strains and trauma such as broken bones; and post surgical pain .

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; human immunodeficiency virus (HIV) infections; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis in a mammal, including a human, comprising administering to said

mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease, disorders caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis, including post operative nausea and post operative vomiting, and including acute, delayed or anticipatory emesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

Emesis, as referred to above, includes emesis induced by chemotherapy, radiation, toxins, viral or bacterial infections, pregnancy, vestibular disorders, for example, motion sickness, vertigo, dizziness and Meniere's disease, surgery, migraine, variations in intercranial pressure, gastro-oesophageal reflux disease, acid indigestion, over indulgence in food or drink, acid stomach, waterbrash or regurgitation, heartburn, for example, episodic, nocturnal or meal-induced heartburn, and dyspepsia.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolíasis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual

dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

The compounds of formula I are also of value in the treatment of a combination of the above conditions, in particular in the treatment of combined post-operative pain and post-operative nausea and vomiting.

The compounds of formula I are particularly useful in the treatment of emesis, including acute, delayed or anticipatory emesis, wherein the emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, toxins, pregnancy, vestibular disorders, motion, surgery, migraine, variations in intercranial pressure, or any other emetic agent or condition. Most especially, the compounds of formula I are of use in the treatment of emesis induced by antineoplastic (cytotoxic) agents including those routinely used in cancer chemotherapy, and emesis induced by other pharmacological agents, for example, rolipram. Examples of such chemotherapeutic agents include alkylating agents, for example, nitrogen mustards, ethyleneimine compounds, alkyl sulphonates and other compounds with an alkylating action such as nitrosoureas, cisplatin and dacarbazine; antimetabolites, for example, folic acid, purine or pyrimidine antagonists; mitotic inhibitors, for example, vinca alkaloids and derivatives of podophyllotoxin; and cytotoxic antibiotics. Particular examples of chemotherapeutic agents are described, for instance, by D. J. Stewart in Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances, Eds. J. Kucharczyk et al., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991) pages 177-203, especially page 188. Commonly used chemotherapeutic agents include cisplatin, dacarbazine (DTIC), dactinomycin, mechlorethamine (nitrogen mustard), streptozocin, cyclophosphamide, carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), doxorubicin (adriamycin), daunorubicin, procarbazine, mitomycin, cytarabine, etoposide, methotrexate, 5-fluorouracil, vinblastine, vincristine, bleomycin and chlorambucil (R. J. Gralla et al. in Cancer Treatment Reports (1984) 68(1), 163-172). The compounds of formula I are also of use in the treatment of emesis induced by radiation, including radiation therapy such as in the treatment of cancer, or radiation sickness; and in the treatment of post-operative nausea and vomiting. It will be appreciated that the compounds of formula I may be presented together with another therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the relief of emesis. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack.

This invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial peroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and

aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; human immunodeficiency virus (HIV) infections; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

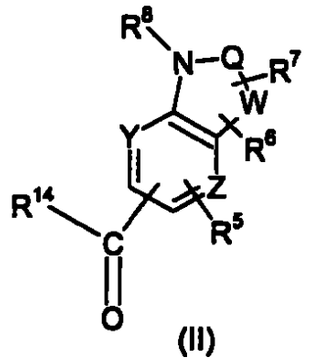
This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease, disorders caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis, including post operative nausea and post

operative vomiting, and including acute, delayed or anticipatory emesis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolisis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to compounds of the formula



(II)

wherein Q is C=NH, C=CH_2, C=S, C=O, SO or SO_2;

each of Y and Z is N or CH, with the proviso that Y and Z can not both be N;

W is a one carbon linking group (i.e., methylene) or a saturated or unsaturated two or three carbon linking group, wherein each of the foregoing W groups can optionally be substituted with one substituent R^7 or two substituents R^7 and R^6, or W is a one carbon linking group that forms, together with a 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group that forms, together with a separate 1, 2 or 3 carbon chain, a fused 3, 4 or 5 membered ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group, wherein one of the two carbons in the chain forms, together with a separate 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

R^5 and R^6 are selected, independently, from hydrogen, -SO(C_1–C_6)alkyl, -SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2–aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

R^8 and R^7 are selected, independently, from -SO(C_1–C_6)alkyl, -SO_2-(C_1–C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2–aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

and wherein the phenyl groups in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 and the phenyl moiety of phenyl (C_1-C_2)alkyl in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms; and

R^{14} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or CF_3;

with the proviso that: (a) R^8 can not be halo, hydroxy, cyano, aryloxy, heteroaryloxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_6)alkoxy or methyl substituted with from 1-3 fluorine atoms;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Compounds of the formula II are useful as intermediates in the preparation of compounds of the formula I.

Compounds of formula II may contain chiral centers and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the formula II, both as racemic mixtures and as individual enantiomers and diastereoismers of such compounds, and mixtures thereof.

Other examples of preferred compounds of this invention are the following compounds of the formula II and their pharmaceutically acceptable salts:

5-Dimethoxymethyl-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-5-Dimethoxymethyl-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-5-Dimethoxymethyl-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde;

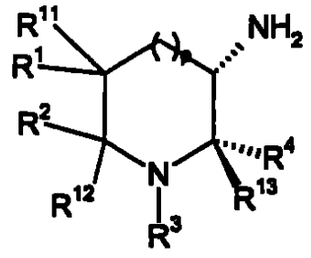
(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbaldehyde;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbaldehyde;

3-Methoxy-8-methyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridine-2-carbaldehyde; and

2-Methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde. The present invention also relates to compounds of the formula T-NH_2 wherein T-NH_2 is



and wherein p is zero, one or two;

R^3 is selected from hydrogen, COR^9, CO_2R^9, optionally substituted phenyl, optionally substituted heterocyclic rings, and optionally substituted (C_1-C_8)alkyl wherein one of the CH_2 groups of said (C_1–C_8) alkyl may optionally be replaced with a sulfur, oxygen or carbonyl group and wherein said (C_1-C_8)alkyl can optionally be substituted with from one to three substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from

hydroxy, oxo, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, halo, optionally substituted heterocyclic rings, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, and (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are selected, independently, from 3 to 7 membered saturated or unsaturated monocyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, and 8 to 12 membered saturated or unsaturated bicyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, wherein said heteroatoms are selected, independently, from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that there can not be two adjacent ring oxygen atoms or two adjacent ring sulfur atoms in either the monocyclic or bicyclic heterocyclic rings, and with the proviso that heterocyclic rings formed from NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$ must contain at least one nitrogen atom;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, independently selected from oxo, hydroxy, thioxo, halo, cyano, phenyl, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, wherein m is zero, one or two, and (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from halo, CF_3, methoxy and phenyl;

and wherein the phenyl groups of R^3 and the phenyl substituents in the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substitutents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, wherein m is zero, one or two, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_8)alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, that are selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_8)alkoxy and cyano;

or R^1 and R^2, together with the carbon atoms to which they are attached, or R^2 and R^3, together with the carbon and nitrogen to which they are attached, respectively, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or R^1 and R^2, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by

R^1 and R^2 or by R^2 and R^3 can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from halo, oxo, NR^9R^{10}, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

or R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, or R^{12} and R^{13}, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^{12} and R^{13} can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from NR^9R^{10}, halo, phenyl-S-, phenyl-SO-, phenyl-SO_2-,oxo, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms:

with the proviso that no more than one of R^1 and R^2, R^2 and R^3, and R^{12} and R^{13} can form a ring;

R^4 is selected from phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-thienyl, and pyrimidyl, wherein R^4 can be optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero or one substituent, selected, independently, from halo, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_6) alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

or R^9 and R^{10}, when R^3 is NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$, can form, together with the nitrogen to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Compounds of the formula T-NH_2 as defined above are useful as intermediates in the preparation of compunds of the formula I.

Compounds of formula T-NH_2 as defined above may contain chiral centers and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the formula T-NH_2 as defined

above, both as racemic mixtures and as individual enantiomers and diastereoismers of such compounds, and mixtures thereof.

Other examples of preferred compounds of this invention are the following compounds of the formula T-NH_2 and their pharmaceutically acceptable salts:

6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
(2S,3S, 6S)-6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
(2R,3R, 6R)-6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
(2S,3S,6S)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
(2R,3R,6R)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
5-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
5-propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
5,5-diethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
5,5-dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
6,6-dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;
8-Benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine; and
(1S,2S,5R) or (1R,2R,5S) 1-Phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine.

A further aspect of the present invention comprises the compounds of formula I in combination with a 5-HT_3 antagonist, such as ondansetron, granisetron or tropisetron, or other anti-emetic medicaments, for example, a dopamine antagonist such as metoclopramide or domperidone, or GABA-B receptor agonists such as baclofen. Additionally, a compound of formula I either alone or in combination with one or more other anti-emetic therapeutic agents, may be administered in combination with an anti-inflammatory corticosteroid, such as dexamethasone, betamethasone, triamcinolone, triamcinolone acetonide, flunisolide, budesonide, or others such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 2,789,118; 2,990,401; 3,048,581; 3,126,375; 3,929,768; 3,996,359; 3,928,326; and 3,749,712. Dexamethasone (Decadron™) is particularly preferred. Furthermore, a compound of formula I may be administered in combination with a chemotherapeutic agent such as an alkylating agent, antimetabolite, mitotic inhibitor or cytotoxic antibiotic, as described above. In general, the currently available dosage forms of the known therapeutic agents for use in such combinations will be suitable. When tested in the ferret model of cisplatin-induced emesis described by F. D. Tattersall et al. in Eur. J. Pharmacol., (1993) 250, R5-R6, the compounds of the present invention were found to attenuate the retching and vomiting induced by cisplatin.

For the treatment of certain conditions it may be desirable to employ a compound according to the present invention in conjunction with another pharmacologically active agent.

For example, for the treatment of respiratory diseases such as asthma, a compound of formula I may be used in conjunction with a bronchodilator, such as an α_2-adrenergic receptor agonist or tachykinin antagonist which acts at NK-2 receptors. The compound of formula I and the bronchodilator may be administered to a patient simultaneously, sequentially or in combination. Likewise, a compound of the present invention may be employed with a leukotriene antagonist, such as a leukotriene D4 antagonist such as a compound selected from those disclosed in European Patent Application Nos. 0 480 717 and 0 604 114 and in US Patent Nos. 4,859,692 and 5,210,324. This combination is particularly useful in the treatment of respiratory diseases such as asthma, chronic bronchitis and cough.

The present invention accordingly provides a method for the treatment of a respiratory disease, such as asthma, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I and an effective amount of a bronchodilator. The present invention also provides a composition comprising a compound of formula I, a bronchodilator, and a pharmaceutically acceptable carrier.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of migraine, a compound of the present invention may be used in conjunction with other anti-migraine agents, such as ergotamines or 5-HT_1 agonists, especially sumatriptan, naratriptan, zolmatriptan or rizatriptan. Likewise, for the treatment of behavioural hyperalgesia, a compound of the present invention may be used in conjunction with an antagonist of N-methyl D-aspartate (NMDA), such as dizocilpine.

For the treatment or prevention of inflammatory conditions in the lower urinary tract, especially cystitis, a compound of the present invention may be used in conjunction with an antiinflammatory agent such as a bradykinin receptor antagonist. Specific antiinflammatory agents include diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, naproxen, piroxicam and sulindac.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of pain or nociception, a compound of the present invention may be used in conjunction with other analgesics, such as acetaminophen (paracetamol), aspirin and other NSAIDs and, in particular, opioid analgesics, especially morphine. Suitable opioid analgesics of use in conjunction with a compound of the present invention include morphine, codeine, dihydrocodeine, diacetylmorphine, hydrocodone, hydromorphone, levorphanol, oxymorphone, alfentanil, buprenorphine, butorphanol, fentanyl, sufentanyl, meperidine, methadone, nalbuphine, propoxyphene and pentazocine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred salts of these opioid analgesics include morphine sulphate, morphine hydrochloride, morphine tartrate, codeine phosphate, codeine sulphate, dihydrocodeine bitartrate, diacetylmorphine hydrochloride, hydrocodone bitartrate, hydromorphone hydrochloride, levorphanol tartrate, oxymorphone hydrochloride, alfentanil hydrochloride, buprenorphine hydrochloride, butorphanol tartrate,

fentanyl citrate, meperidine hydrochloride, methadone hydrochloride, nalbuphine hydrochloride, propoxyphene hydrochloride, propoxyphene napsylate (2-naphthalenesulphonic acid (1:1) monohydrate), and pentazocine hydrochloride.

Therefore, in a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and an analgesic, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. In a further or alternative aspect of the present invention, there is provided a product comprising a compound of the present invention and an analgesic as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of pain or nociception.

It will be appreciated that for the treatment of depression or anxiety, a compound of the present invention may be used in conjunction with other antidepressant or anti-anxiety agents. Suitable classes of anti-depressant agent include norepinephrine reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α-adrenoreceptor antagonists and atypical antidepressants. Suitable norepinephrine reuptake inhibitors include tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics. Suitable examples of tertiary amine tricyclics include amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable examples of secondary amine tricyclics include amoxapine, desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable selective serotonin reuptake inhibitors include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable monoamine oxidase inhibitors include isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine and selegiline, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable reversible inhibitors of monoamine oxidase include moclobemide, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors of use in the present invention include venlafaxine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable CRF antagonists include those compounds described in International Patent Application Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 and WO 94/13677. Suitable atypical anti-depressants include bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable classes of anti-anxiety agents include benzodiazepines and 5-HT_{1A} agonists or antagonists, especially 5-HT1A partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Suitable benzodiazepines include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, and prazepam, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable 5-HT_{1A} receptor agonists or antagonists include, in

particular, the 5-HT_{1A} receptor partial agonists buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Therefore, in a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and an anti-depressant or anti-anxiety agent, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. In a further or alternative aspect of the present invention, there is provided a product comprising a compound of the present invention and an anti depressant or anti-anxiety agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of depression and/or anxiety.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of eating disorders, including obesity, bulimia nervosa and compulsive eating disorders, a compound of the present invention may be used in conjunction with other anorectic agents. The present invention accordingly provides the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of eating disorders. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of eating disorders, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and an anorectic agent, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. It will be appreciated that the compound of formula I and anorectic agent may be present as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of eating disorders. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack. In a further or alternative aspect of the present invention, there is therefore provided a product comprising a compound of formula I and an anorectic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of eating disorders.

In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of obesity. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of obesity, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In an alternative embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of bulimia nervosa. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of bulimia nervosa, which method comprises administration to a

patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of compulsive eating disorders. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of compulsive eating disorders, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In an alternative embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human. The present invention also provides a method for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

Suitable anoretic agents for use in combination with a compound of the present invention include, but are not limited to, aminorex, amphechloral, amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermine, cyclexedrine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, diphemethoxidine, N-ethylamphetamine, fenbutrazate, fenfluramine, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, levophacetoperane, mazindol, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Particularly preferred anorectic agents include amphetamine and derivatives thereof such as amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clotermine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, N-ethylamphetamine, fenfluramine, fenproporex, furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. A particularly suitable class of anorectic agent are the halogenated amphetamine derivatives, including chlorphentermine, cloforex, clortermine, dexfenfluramine, fenfluramine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptble salts thereof. Particularly preferred halogenated amphetamine derivatives of use in combination with a compound of the present invention include fenfluramine and dexfenfluramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of obesity, the compounds of the present invention may also be used in combination with a selective serotonin reuptake

inhibitor (SSRI). The present invention accordingly provides the use of a compound of formula I and an SSRI for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of obesity. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of obesity, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an SSRI, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of obesity comprising a compound of formula I and an SSRI, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. It will be appreciated that the compound of formula I and SSRI may be present as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of obesity. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack. In a further or alternative aspect of the present invention, there is therefore provided a product comprising a compound of formula I and an SSRI as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of obesity.

In an alternative embodiment of the present invention, there is provided the use of a compound of formula I and an SSRI for the manufacture of a medicament for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human. The present invention also provides a method for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, which method comprises administration to the mammal an amount of a compound of formula I and an amount of an SSRI, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, comprising a compound of formula I and an SSRI, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Suitable selective serotonin reuptake inhibitors for use in combination with a compound of the present invention include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

As used herein "obesity" refers to a condition whereby a mammal has a Body Mass Index (BMI), which is calculated as weight per height squared (kg/m^2), of at least 25.9. Conventionally, those persons with normal weight, have a BMI of 19.9 to less than 25.9. The obesity herein may be due to any cause, whether genetic or environmental. Examples of disorders that may result in obesity or be the cause of obesity include overeating and bulimia, polycystic ovarian disease, craniopharyngioma, the Prader-Willi Syndrome, Frohlich's syndrome, Type II diabetes, GH-deficient subjects, normal variant short stature, Turner's syndrome, and other pathological conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, e.g., children with acute lymphoblastic leukemia. "Treatment" (of obesity) refers to reducing the BMI of the

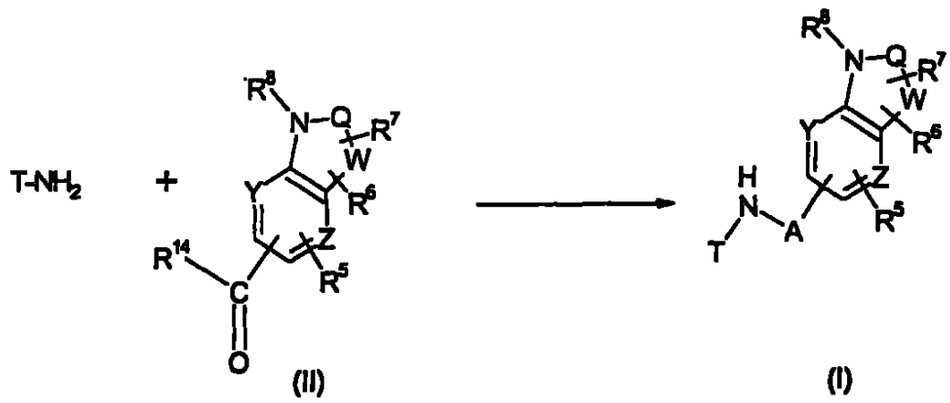
mammal to less than about 25.9, and maintaining that weight for at least 6 months. The treatment suitably results in a reduction in food or calorie intake by the mammal. "Prevention" (of obesity) refers to preventing obesity from occurring if the treatment is administered prior to the onset of the obese condition. Moreover, if treatment is commenced in already obese subjects, such treatment is expected to prevent, or to prevent the progression of, the medical sequelae of obesity, such as, e.g., arteriosclerosis, Type II diabetes, polycycstic ovarian disease, cardiovascular diseases, osteoarthritis, dermatological disorders, hypertension, insulin resistance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and cholelithiasis. Thus, in one aspect, this invention relates to the inhibition and/or complete suppression of lipogenesis in obese mammals, i.e., the excessive accumulation of lipids in fat cells, which is one of the major features of human and animal obesity, as well as loss of total body weight. In another aspect, the invention ameliorates the conditions that are a consequence of the disease, such as preventing or arresting the progression of polycystic ovarian disease so that the patient is no longer infertile, and increasing the insulin sensitivity and/or decreasing or eliminating the need or usage of insulin in a diabetic patient, e.g., one with adult-onset diabetes or Type II diabetes.

In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and a nicotine recpetor partial agonist for the treatment of chronic pain, neuropathic pain and migraine. Nicotine receptor partial agonists that can be used in such embodiments of this invention include, but are not limited to, those referred to in World Patent Applications WO 98/18798, WO 99/55680 and WO 99/35131, which were published, respectively, on May 7, 1998, November 4, 1999 and July 15, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/083,556, which was filed on April 29, 1998.

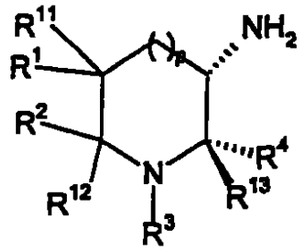
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of formula I of the present invention may be prepared as described in the following reaction schemes. Unless otherwise indicated, in the reaction schemes that follow, R^1 through R^{13}, Q, Z, G, B, B^2, A, W, E, D and Y are defined as above.

Scheme A-I



Scheme A-I illustrates a method for preparing compounds of the formula (I) wherein A is CH_2, B is absent and G is NH by reductive amination of a compound of the formula (II) with a compound of the formula T-NH_2 wherein T-NH2 is

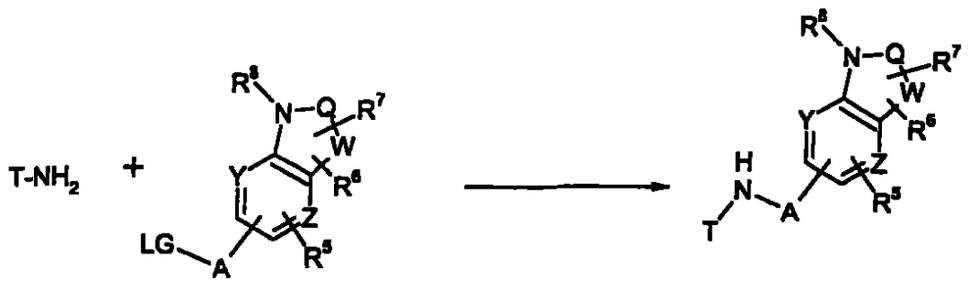


and R^{14} is hydrogen, (C_1-C_8)alkyl or CF_3.

The above reaction may be carried out in one vessel without isolation of the imine intermediate, or T-NH_2 and (II) may be combined in an inert solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene or benzene, either at room temperature or the reflux point of the solvent, with or without removal of the byproduct water, to form the imine, which is then reduced. The reduction can be carried out by catalytic hydrogenation, or with several hydride reagents in a reaction inert solvent. The catalytic hydrogenation may be carried out in the presence of a metal catalyst such as palladium or Raney nickel. Suitable hydride reagents include borohydrides such as sodium borohydride ($NaBH_4$), sodium cyanoborohydride ($NaBH_3CN$) and sodium triacetoxyborohydride ($NaB(OAc)_3H$), boranes, aluminum based reagents and trialkylsilanes. Suitable solvents include polar solvents such as methanol, ethanol, methylene chloride, dichloroethane, tetrahydrofuran (THF), dioxane, toluene, benzene and ethylacetate. This reaction is typically carried out at a temperature from about -78°C to about the reflux temperature of the solvent, preferably from about 0°C to about 25°C, for a period of about 5 minutes to about 48 hours, preferably from 0.5 to 16 hours.

Alternatively, the compounds of the formula (I) of this invention may be prepared as shown in the following scheme A-II.

Scheme A-II



(III) (I)

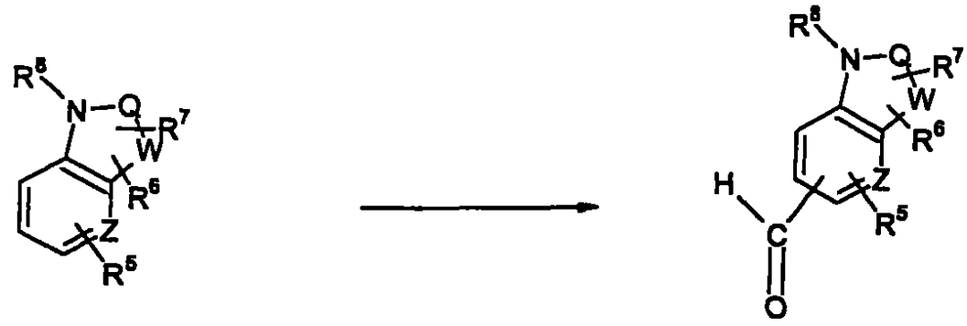
(wherein LG is a leaving group such as halo or sulfonate including tosylate, triflate or mesylate)

Referring to Scheme A-II, the compounds of the formula (I) wherein B is absent and G is NH may be prepared by a reaction of a compound of the formula (III) with a compound of the formula T-NH_2, wherein T-NH_2 is as previously defined. The compound of formula (III) is treated with T-NH_2 in the presence of a base (e.g., K_2CO_3 or Na_2CO_3) in a polar solvent (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol, THF, dioxane, dimethylformamide (DMF) or dimethylsulfoxide (DMSO)). This reaction is typically carried out at a temperature from about -78°C to about the reflux temperature of the solvent, preferably from 0°C to 25°C, for a period of about 5 minutes to about 48 hours, preferably for between 0.5 and 16 hours.

The compounds of formula (III) can be prepared by reduction of an aldehyde of the formula (II), followed by conversion of a hydroxy group of the resultant compound into a leaving group, LG (e.g., halo such as chloro, bromo, iodo or fluoro, or sulfonate including tosylate or mesylate). Reduction of the aldehyde of formula (II) can be accomplished using a variety of reducing agents in a reaction inert solvent. Suitable reducing agents/solvent systems include sodium tetrahydroborate ($NaBH_4$) in methanol or ethanol; lithium tetrahydroborate ($LiBH_4$) in THF or diethyl ether; lithium tetrahydroaluminium ($LiAlH_4$), lithium triethoxyhydroaluminium ($LiAl(OEt)_3H$), lithium *tert*-buthoxyhydroaluminium ($LiAl(OBu^t)_3H$) or aluminium trihydride (AlH_3) in THF or diethyl ether; and *iso*-buthyl aluminium hydride(*i*-$BuAlH_2$) or diisopropyl aluminum hydride (DIBAL-H) in dichloromethane, THF or *n*-hexane. This reaction is generally carried out at a temperature from about -20°C to about 25°C for a period of about 5 minutes to about 12 hours. Then, the hydroxy group of the resultant compound is converted into a leaving group LG using methods known to those skilled in the art. For example, when LG is a sulfonate such as tosylate or mesylate, the hydroxy compound is reacted with sulfonyl chloride in the presence of pyridine or triethylamine in dichloromethane. When LG is halo such as chloro or bromo, the hydroxy compound may be treated with SOX_2 (wherein X is Cl or Br) in the presence of pyridine.

Compounds of formula (II) can be prepared as illustrated in the following scheme B.

Scheme B



(IV) (II)

The compounds of the formula (II) may be prepared by direct or indirect formylation of a compound of the formula (IV). Any formylation methods known to those skilled in the art may be used to introduce a formyl group into a benzene ring. For example, direct formylation may be accomplished by contacting the compound of formula (IV) with a suitable formylating agent in the presence of a suitable catalyst. Suitable formylating agent/catalyst systems include dichloromethyl methyl ether/titanium (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/TiCl_4$), dichloromethyl methyl ether/aluminum chloride ($Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$), dichloromethyl methyl ether/tin (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/SnCl_4$) dichloromethyl methyl ether/boron trifluoride etherate (Cl_2CHOCH_3/BF_3-OEt), trifluoroacetic acid (CF_3CO_2H) /hexamethylenetetramine (modified Duff's conditions) and phosphoryl trichloride ($POCl_3$)/DMF (Vilsmeier's conditions). Indirect formylation may be achieved by halogenating the compound of formula (IV), displacing the halogen atom introduced with a cyano group, and then subjecting the resultant cyano substituted compound to reduction. Alternatively, the halogen may be subjected to halogen metal exchange with butyl lithium. The lithium intermediate may then be treated with dimethylformamide to afford the compound of formula (II). The halogenation as used herein may be carried out according to the procedure reported in G. A. Olah et al., J. Org Chem, 58, 3194 (1993). The displacement of the halogen atom with a cyano group may be performed according to the methods reported in D. M. Tschaem et al., Synth Commun, 24, 887 (1994), and K. Takagi et al., 64 Bull Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). The reduction can be performed in the presence of diisopropyl aluminiumhydride (DIBAL-H) in dichloromethane or Raney nickel in formic acid.

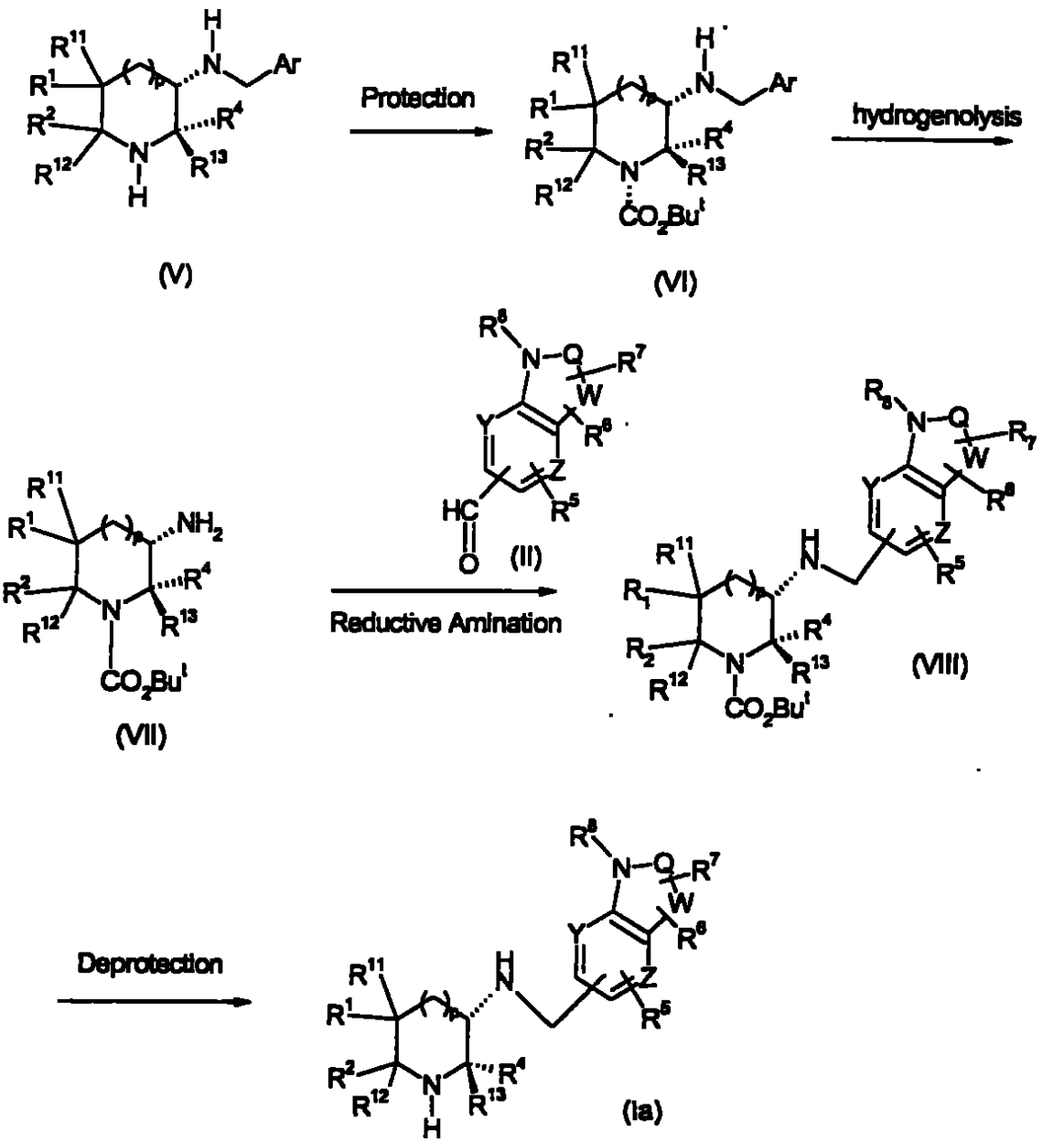
In addition, compounds of formula (II) wherein W is vinylene can be prepared by dehydrogenation of the analogous compounds of formula (II) wherein W is ethylene in a suitable solvent such as dioxane.

The starting materials of the formula (IV) either are known compounds which are commercially available, or can be prepared by known methods. For example, compounds of the formula (IV) wherein R^1 is alkyl can be prepared by *N*-alkylation of the corresponding compounds (IV) wherein R^1 is hydrogen, in the presence of a base (e.g., NaH or KH), in a

suitable solvent (e.g., DMSO, DMF and THF). Compounds of the formula (IV) wherein R^2 or R^3 is other than hydrogen, can also be prepared from the corresponding compounds of the formula (IV) wherein R^2 or R^3, respectively, is hydrogen, using similar techniques as described above. Compounds of the formula (IV) can be also prepared by other methods as described in European Patent No. 385662 and C. Crestini et al., Synth. Commun. 24 2853 (1994) and G. W. Rewcastle et al., J. Med Chem, 37, 2033 (1994). Compounds of the formula (IV) wherein Q is S can be prepared by thionation of the corresponding compounds of formula (IV) wherein Q is O. Suitable thionation agents are Lawesson's reagent (Tetrahedron, 41, 5061 (1985)) and P_4S_{10} (Chem. Pharm. Bull., 10, 647 (1962)).

Alternatively, compounds of the formula (I) wherein B is absent G is NH and A is CH_2 may be prepared as shown in the following Scheme A-III.

Scheme A-III


Protection
hydrogenolysis
(V)
(VI)
(II)
Reductive Amination
(VII)
(VIII)
Deprotection
(Ia)

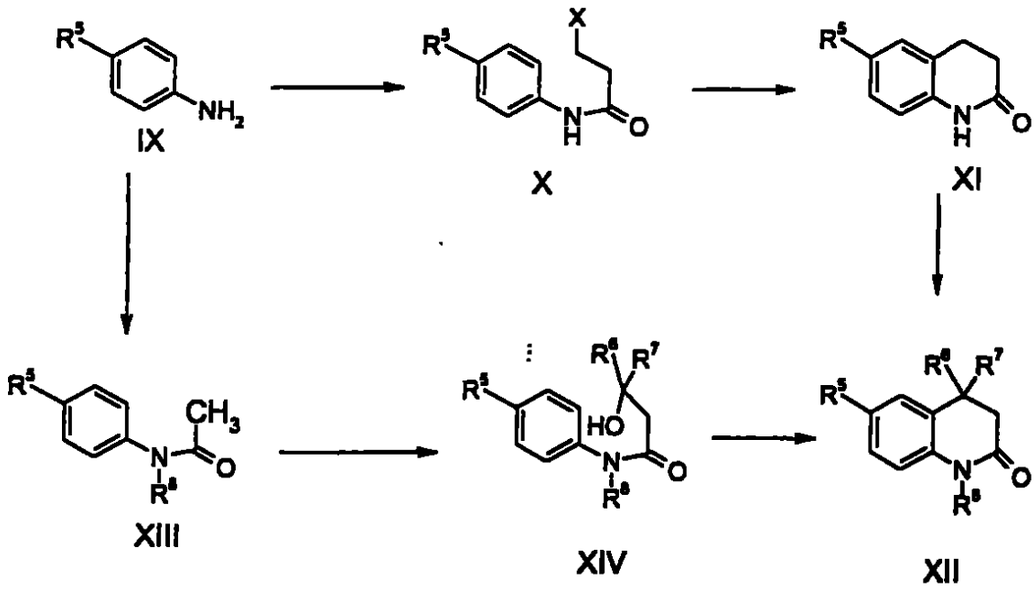
Scheme A-III illustrates the preparation of compounds of the formula (Ia) (which are compounds of the formula (I) wherein T is 2-phenylpiperidinyl).

Referring to Scheme A-III, N-protection of a compound of the formula (V) (Ar is phenyl or the like) may be carried out by treatment with $(t\text{-BuOCO})_2O$ (Boc_2O) in the presence of a base such as sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) or triethylamine (Et_3N) to obtain a compound of the formula (VI). Other nitrogen protecting groups that are well known to those of skill in the art can also be used, e.g., FMOC (via reaction with FMOC-Cl), benzyl (via reaction with benzyl chloride), trifluoroacetyl (via reaction with trifluoroacetic anhydride) and benzoyl (via reaction with benzoylchloride). For a discussion of such protecting groups and methods of attaching and removing them, see Greene ,Theodora W. and Wiuts, Peter G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. The compound of formula (VI) is subjected to hydrogenolysis to obtain a compound of the formula (VII) An alternative route for N-protection of a compound of the formula (V) may be carried out by treatment with carbobenzoxy chloride (Cbz-Cl) in the presence of a base such as sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) or triethylamine (Et_3N). The hydrogenolysis may be carried out by treatment with H_2 or ammonium formate (HCO_2NH_4) in the presence of a metal catalyst such as a palladium on charcoal (e.g., 20% palladium on charcoal) in a suitable solvent. Then, the compound of formula (VII) is subjected to the reductive amination as described in Scheme A-I to form the corresponding compound of formula (VIII), which can then be converted into a compound of the formula (Ia) by treatment with an acid catalyst such as hydrochloride (HCl) in methanol, concentrated HCl in ethylacetate or CF_3CO_2H in dichloroethane.

The compounds of formula (I), and the intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

Selected intermediates depicted as compound IV in Scheme B can be prepared by the transformations depicted in Schemes C and D.

Scheme C



Acylation of the aniline of formula IX with an acylating agent such as acetic anhydride, acetyl bromide, acetyl chloride, acetyl sulfonates, acetyl phosphates or mixed anhydrides of acetic acid and a phenyl or alkyl chloroformate affords a compound of the formula XIII. Typically, this transformation is carried out in an inert solvent or mixtures of solvents such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, benzene, THF, dioxane, water or chloroform, or any inert solvent, in the presence of a base such as a bicarbonate or carbonate or triethyl amine, at a temperature from about –50°C to about the reflux temperature of the solvent, for a period of about 15 minutes to about 24 hours. Preferably, the compound of formula XIII is formed by the reaction of acetic anhydride in methylene chloride, using triethyl amine as the base, at about 0°C for about 2 hours.

Compounds of the formula XIII wherein R^8 = H can be alkylated with a suitable electrophile chosen from methyl iodide, dimethyl sulfate and methyl triflate. This reaction is conducted in the presence of a base such as sodium or potassium t-butoxide or sodium or potassium hydride. A suitable inert solvent such as THF, ether or dimethoxyethane may be used. The reaction is conveniently carried out at a temperature from about –50°C to about ambient temperature. Preferred conditions involve using dimethylsulfate in THF in the presence of potassium t-butoxide, at a temperature from 0°C to ambient temperature, for 16 hours.

Alternatively, when R^8 is hydrogen, the compound of formula XIII can be acylated with a sulfonyl or sulfinyl halide or anhydride (e.g., methanesulfonyl chloride or bromide or anhydride, trifluoromethanesulfonyl anhydride, phenyl sulfonyl chloride, bromide or anhydride, or tosyl chloride or anhydride) after treatment of such compound with a suitable base (e.g., sodium or potassium hydride, sodium or potassium carbonate, or sodium or potassium t-butoxide), in a

solvent such as DMF, THF, N-methylpyrrolidinine, dichloroethane or dichloromethane. Preferably, this reaction is carried out with methane sulfonyl chloride as the reactant, using DMF as the solvent and sodium hydride as the base.

The compound of formula XIV can be prepared from the corresponding compound of formula XIII through formation of the enolate with a suitable base such as lithium diisopropyl amide, sodium, lithium or potassium hexamethyldisilazane or potassium t-butoxide, in a solvent such as THF or dimethoxyetane, at a temperature from about –100°C to about –25°C, for a period of about 15 minutes to about 5 hours. Suitable electrophiles include acetone, acetaldehyde, benzaldehyde, formaldehyde, cyclopenanone and cyclohexanone. Preferred conditions for this transformation involve using lithium diisopropyl amide in THF at about –78 °C with either acetone or acetaldehyde as the electrophile, for about 2 hours.

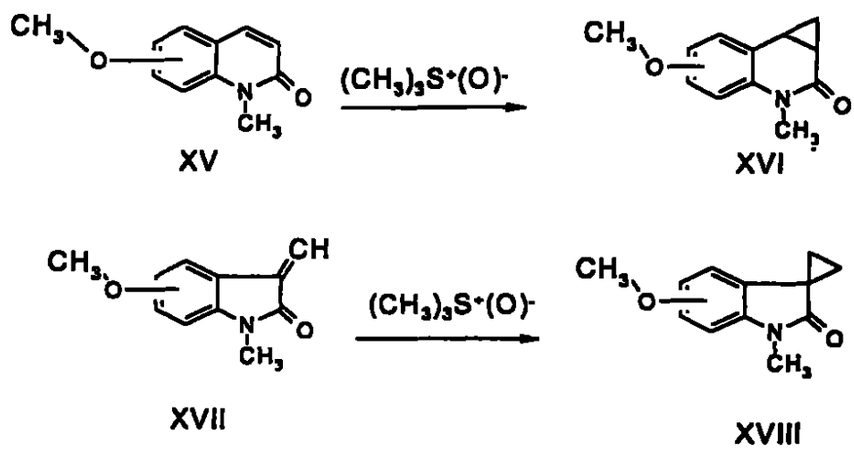
Formation of the compound of formula XII from the corresponding compound of formula XIV can be accomplished in an acid such as sulfuric, phosphoric, triflic, hydrofluoric or polyphosphoric acid, with or without an additional inert solvent, at a temperature from about 50°C to about 150°C for a period of about 5 minutes to about 2 hours. Preferred conditions involve heating the compound of formula XIV in neat polyphosphoric acid for about 15 minutes at about 100°C.

Compounds of the formula X can be formed via acylation of the aniline of formula IX with an acylating agent such as 3-chloropropionyl chloride or chloroacetyl chloride. Typically, this transformation is carried out in an inert solvent or mixtures of solvents such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, benzene, THF, dioxane, water or chloroform, or any inert solvent, in the presence of a base such as a bicarbonate, a carbonate or triethyl amine, at a temperature between about –50°C and about the reflux temperature of the solvent, for a period of about 15 minutes to about 24 hours. Preferably, the compound of formula X is formed by the reaction of 3-chloropropionyl chloride in methylene chloride/water, using sodium bicarbonate as the base, at about ambient temperature for about 16 hours. The compound of formula XI is formed by reacting the corresponding compound of formula X with a Lewis acid such as aluminum chloride, stannic chloride, stannous chloride, or titanium chloride, either neat or in an inert solvent such as methylene chloride, dichloroethane, chloroform, benzene or toluene, at a temperature from about ambient temperature to about 300°C, for a period of about 5 minutes to about 2 hours. Preferably, the compound of formula XI is formed by the reaction of the corresponding compound of formula X with aluminum chloride, neat, at about 210°C for a period of about 10 minutes.

Compounds of the formula XI wherein R^5 is hydroxy and/or R^6 is hydrogen can be converted into the corresponding compounds wherein R^5 or R^6 is, respectively, an alkoxy or alkyl group by reacting them with a suitable electrophile chosen from methyl iodide, dimethyl sulfate and methyl triflate. This reaction is conducted in the presence of a base such as

sodium or potassium t-butoxide or sodium or potassium hydride. A suitable inert solvent such as THF, ether or dimethoxyethane can be used. The reaction is conveniently carried out at a temperature from about –50°C to about ambient temperature. Preferred conditions involve using methyl iodide in THF, in the presence of potassium t-butoxide, at a temperature from about 0°C to about ambient temperature, for about 16 hours:

Scheme D

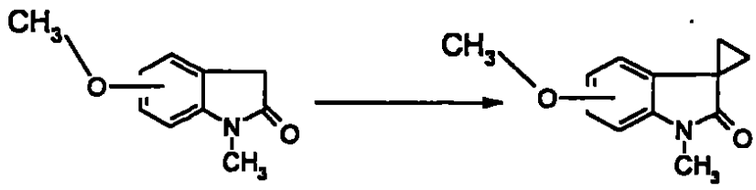


XV XVI

XVII XVIII

Compounds XVI and XVIII may be prepared as shown in Scheme D using conditions described by Bernard et al. CAN 67: 120195. The reaction may be conducted with trimethylsulfonium iodide, chloride or bromide, in a solvent such as DMSO, THF, DME, ether or DMF using a base such as sodium or potassium hydride, butyl or hexyl lithium at a temperature from about 0°C to about 200°C for about 1 hour to about 2 days. Preferred conditions involve using trimethylsulfonium chloride in DMSO with sodium hydride at a temperature of about 100°C for about 1 week. More preferred conditions involve using trimethylsulfonium iodide in THF with hexyl lithium at a temperature of about 0°C to the reflux point of the solvent for about 1.5 hours. Compounds XVI and XVIII can then be transformed as above into compounds of the formula II (see Scheme B) and further transformed into compounds of the formula I (see Schemes A-I and A-III).

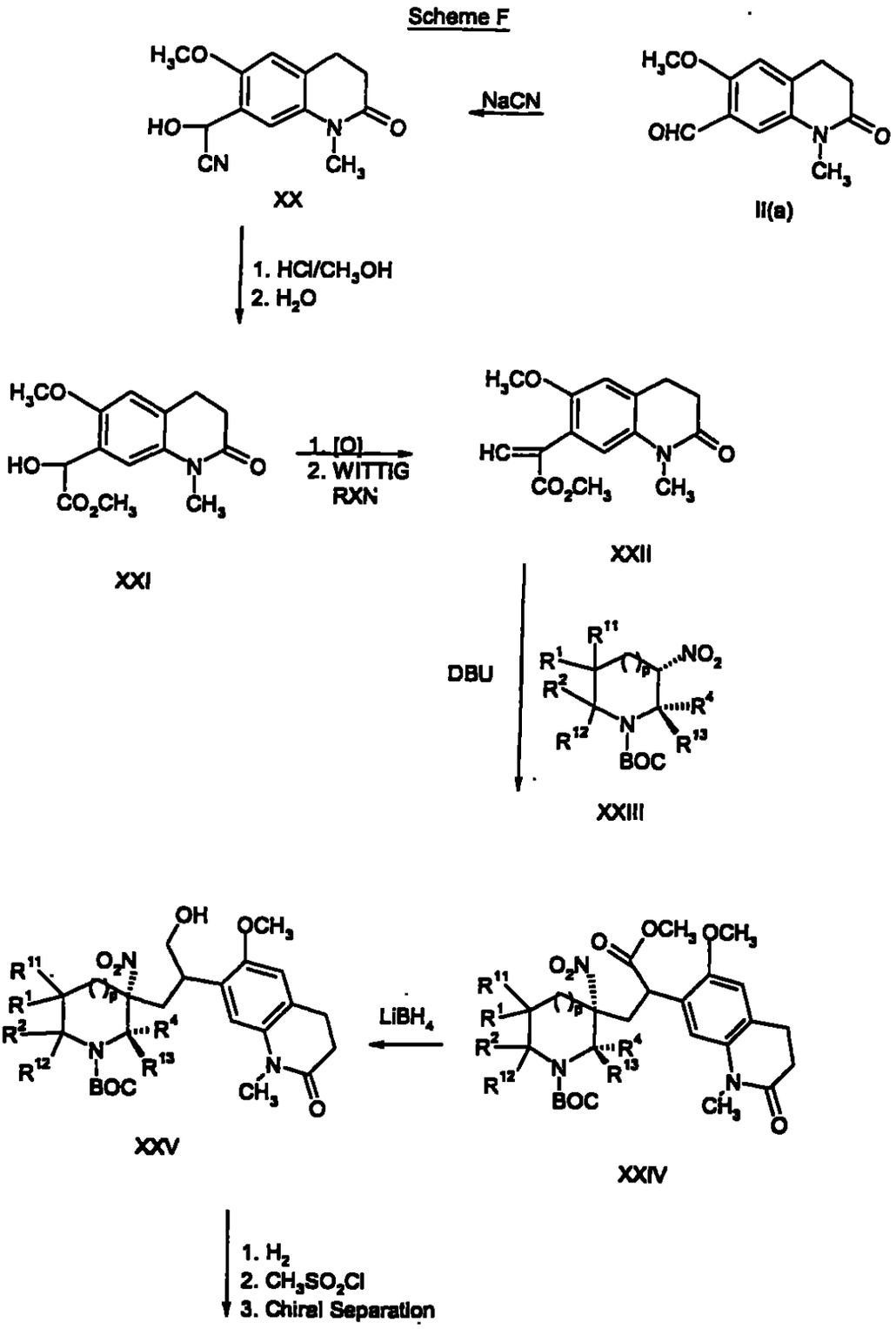
Scheme E



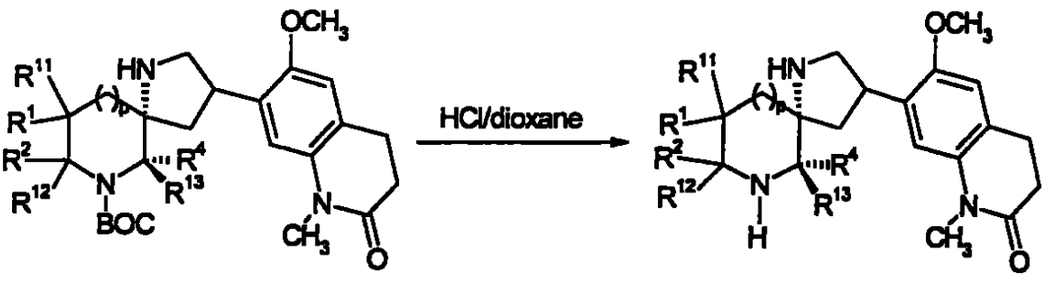
XIX XVIII

Compounds of the formula XVIII are preferably prepared directly from the corresponding compounds of formula XIX through the use of a suitable base and alkylating agent in an inert solvent. Suitable bases include but are not limited to sodium, potassium or lithium hydride, and lithium dialkylamides such as lithium diisopropyl amide, lithium hexamethyldisilazide, sodium hexamethyldisilazide or potassium hexamethyldisilazide. Suitable alkylating agents include dibromoethane, iodobromoethane, ethylene glycol dimesylate or ditosylate, iodochloroethane and the like. Suitable inert solvents include THF, ether, dimethoxyethane and DMF. The reaction can be conducted at temperatures from about 0°C to about the reflux temeperature of the solvent. The most preferred conditions involve reaction of the substrate XIX in DMF with sodium hydride as the base and dibromoethane as the alkylating agent at about room temperature for about 4 hours.

Scheme F


NaCN
XX
II(a)
1. HCl/CH3OH
2. H2O
1. [O]
2. WITTIG RXN
XXI
XXII
DBU
XXIII
LiBH4
XXV
XXIV
1. H2
2. CH3SO2Cl
3. Chiral Separation

Scheme F (continued)



XXVI I(b)

The spirocyclic compounds outlined in Scheme F can be prepared using the following general reaction sequence. The starting aldehyde of formula II(a) is dissolved in a non-polar solvent, preferably ethyl acetate, at a temperature from about –50°C to about 50°C, preferably at about room temperature, and to this solution is added aqueous sodium bisulfite, followed by aqueous sodium cyanide (NaCN). The mixture is stirred for about 1 to about 24 hours, preferably for about 4 hours, a second portion of aqueous NaCN is added, and stirring is continued for about 18 hours. The resulting cyanohydrin of formula XX is isolated and dissolved in methanol saturated with hydrogen chloride (HCl) gas. The resulting solution is then refluxed for about 3 hours. From this solution the desired hydroxy-ester of formula XX can be isolated.

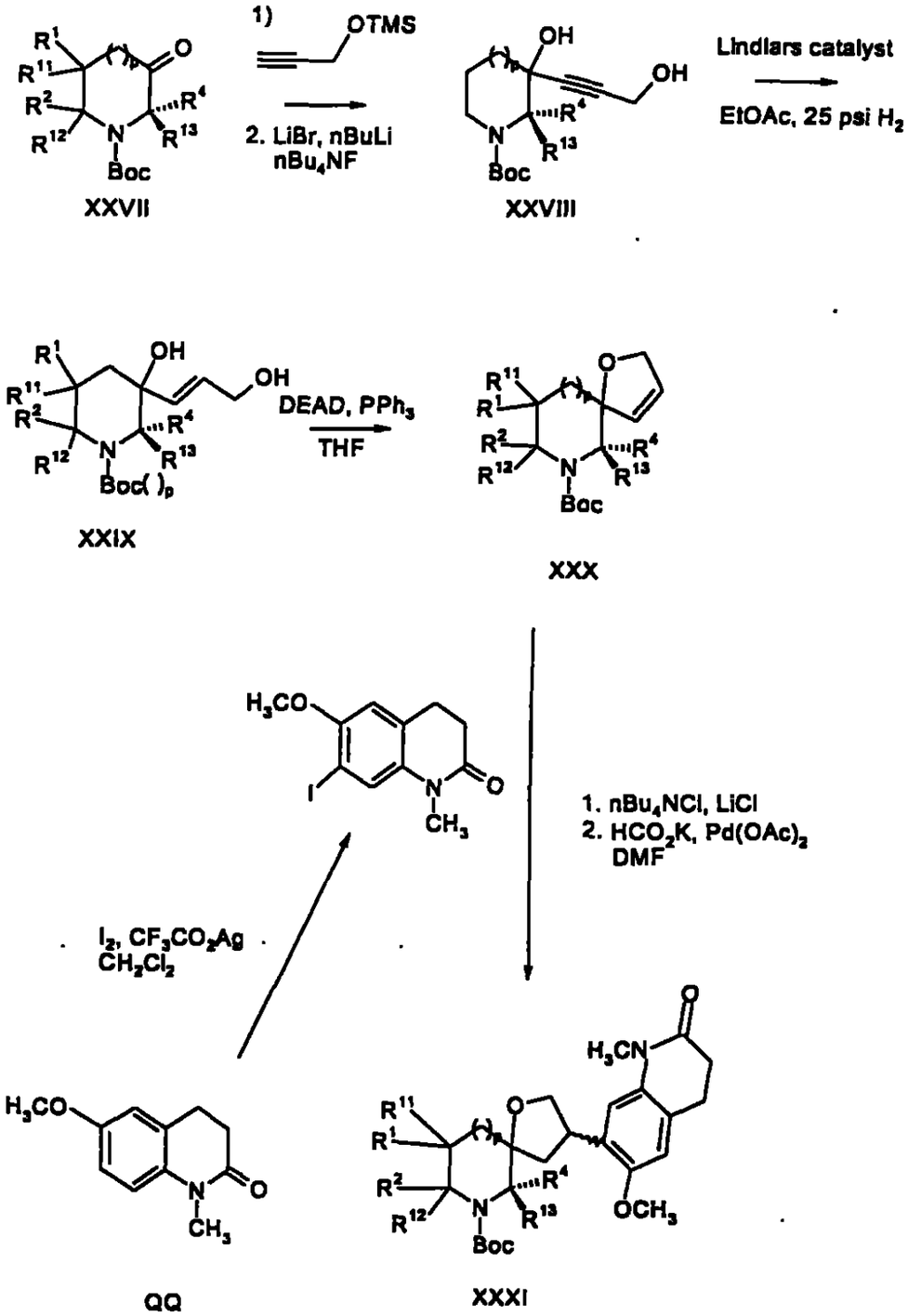
The hydroxy-ester of formula XXI can be oxidized to the corresponding keto-ester using a variety of oxidizing reagents (preferably CrO_3/H_2SO_4; Jones reagent) in a non-protic solvent, preferably acetone. The keto-acid is then reacted with methyl-triphenylphosphonium bromide using standard Wittig conditions (n-Bu Li/THF; about -20°C to about room temperature) to afford the unsaturated ester derivative of formula XXII. The unsaturated ester derivative of formula XXII is then mixed with the compound of formula XXIII in a non-polar solvent, preferably tetrahydrofuran (THF), and treated with a non-aqueous base, preferably 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). The reaction is then heated to reflux for about 4 to about 36 hours, preferably for about 18 hours. The resulting ester adduct of formula XXIV can then be reduced using a variety of known reducing agents, preferably $LiBH_4$, in a nonprotic ether solvent, preferably ethyl ether, to afford the nitro alcohol derivative of formula XXV.

Reduction of the nitro group can be accomplished using standard methodology, preferably hydrogenation in ethanol using a Raney nickel catalyst, and cyclization to the spirocycle can be accomplished by activation of the alcohol, preferably using methanesulfonyl chloride in methylene chloride at about –20 to about 40°C, preferably about 5°C. Separation of the resulting enantiomers by chiral chromatography is a standard procedure known to

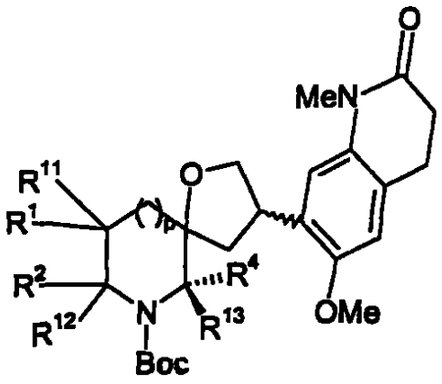
those skilled in the art. Final removal of the nitrogen protecting group using standard conditions, preferably dioxane/HCl, affords the final product of formula I(b).

Compounds of the formula I wherein B is CH_2, A is CH and G is OCH_2 can be prepared using the method illustrated in Scheme G. Compounds of the formula QQ can be replaced with the appropriate compound of formula IV, as defined above for Scheme B to obtain compounds of the formula I having desired definitions of Q, W, Y, Z, R^5, R^6, R^7 and R^8.

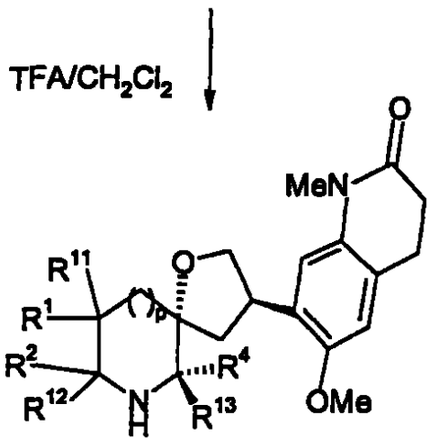
Scheme G


1)
OTMS
2. LiBr, nBuLi
nBu4NF
Lindlars catalyst
EtOAc, 25 psi H2
DEAD, PPh3
THF
1. nBu4NCl, LiCl
2. HCO2K, Pd(OAc)2
DMF
I2, CF3CO2Ag
CH2Cl2
Boc
XXVII
XXVIII
XXIX
XXX
XXXI
QQ

Scheme G continued



XXXI

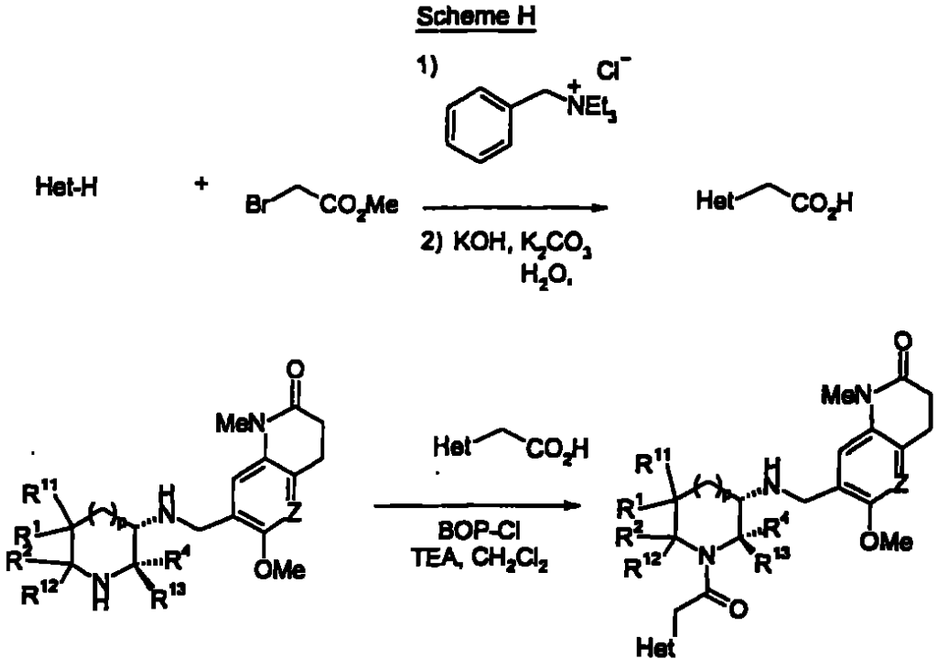


I(c)

Me = CH_3

Scheme H illustrates a method of adding a Het-CH_2-C(=O)- group, as substituent R^3, to an analogous compound of the formula I wherein R^3 is hydrogen. (Het is defined as the heterocyclic substituents on R^3 are defined above, with the proviso that Het must contain a secondary amine). Het-H is condensed with methoxy bromoacetate or ethoxy bromoacetate, in the presence of a tertiary amine hydrochloride base catalyst such as diethyl benzyl amine, pyridinium hydrochloride, or diisopropyl ethyl amine hydrochloride at a temperature of from about 0°C to about ambient temperature. The ester is hydrolyzed with a slurry of potassium carbonate in an aqueous potassium hydroxide solution at a temperature of from about 0°C to about the reflux temperature for a period of from about 16 hours to about 48 hours. The substituted acetic acid and piperidine I(d) are coupled with any standard peptide coupling agent such as Bop (benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate), Py-Brop (bromo-tris-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate) or T3P(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride), at a temperature of from about 0°C to about ambient temperature for a period of from about 1 hour to about 24 hours, to form the final product.

Scheme H



I(d) I(e)

Me=CH_3, Et=CH_2CH_3

Scheme J illustrates the synthesis of certain compounds of the formula I wherein R^2 is alkyl.

The starting materials used in this scheme (compounds of the formula XXXII) can be prepared from commercially available alkyl vinyl ketones by reaction with nitromethane in the presence of a suitable base such as sodium or potassium alkoxide, triethylamine, diisopropylethyl amine, N-methyl morpholine, or sodium and potassium carbonate, in an organic solvent such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, methylene chloride, chloroform, toluene, THF, DMF, DMSO, ether, or ethyl acetate, at a temperature from about –78°C to about 100°C. (J. Am. Chem. Soc., 74, 3664-3668 (1952)). Preferably, the reaction is carried out using nitromethane in methanol at between about -30°C and about 0°C with sodium methoxide as the base, and methyl vinyl ketone as the electrophile. Alternatively, the reaction can be conducted under neutral aqueous conditions as described in the literature, *e.g.*, Tetrahedron Lett. 1929-1932 (1982).

Compounds of the formula XXXIII can be prepared by using a modified Henry reaction that condenses to give substituted cyclic imines. Firstly, the ketone is protected as a ketal by use of a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, and nitric acid or a catalytic organic acid such as camphor sulfonic acid or toluene sulfonic acid, in an alcoholic solvent such as methanol, ethanol, propanol, or ethylene glycol, with a water scavenger such as trimethyl orthoformate, triethyl orthoformate, magnesium sulfate, or molecular sieves, at a temperature from about 0°C to about 75°C. Then, the nitroacetal is condensed *in situ* with an imine created by an amine source such as ammonium acetate, ammonium chloride, or ammonium formate, and an aldehyde such as one of variously substituted aromatic aldehydes, at a temperature from about 0°C to about 75°C. The acetal is then converted into the ketone by addition of a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid in water, at a temperature from about 0°C to about 75°C, which causes cyclization to occur, giving the compound XXXIII. Preferably, the nitroketone is dissolved in methanol at about room temperature with a catalytic amount of camphor sulfonic acid and trimethyl orthoformate. Ammonium formate is then added, followed by benzaldehyde. Aqueous sulfuric acid is added and stirred to give the cyclic imine XXXIII.

The resulting compound of formula XXXIII is dissolved in an alcoholic solvent such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, or t-butanol and its lithium, sodium, or potassium base and added to a solution of a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid in an alcoholic solvent with a water scavenger such as trimethyl orthoformate, triethyl orthoformate, magnesium sulfate, or molecular sieves, at a temperature from about –30°C to about 75°C. This reaction yeilds the corresponding compound of formula XXXIV. Preferably, the nitroimine is dissolved in sodium methoxide in methanol and added to a 0°C solution of sulfuric acid and trimethyl orthoformate in methanol.

The corresponding compound of formula XXXV-a is created by the stereoselective reduction of the imine of formula XXXIV. The imine is reduced with a Lewis acid such as trimethylaluminum, triethylaluminum, and trichloroaluminum and a hydride source such as lithium aluminum hydride or diisobutyl aluminum hydride. Typically, this reaction is conducted in an organic solvent such as THF, ether, or glyme at a temperature from about 0°C to about –78°C. Preferably, the imine is reduced with triethylaluminum and lithium aluminum hydride in THF at about –78°C.

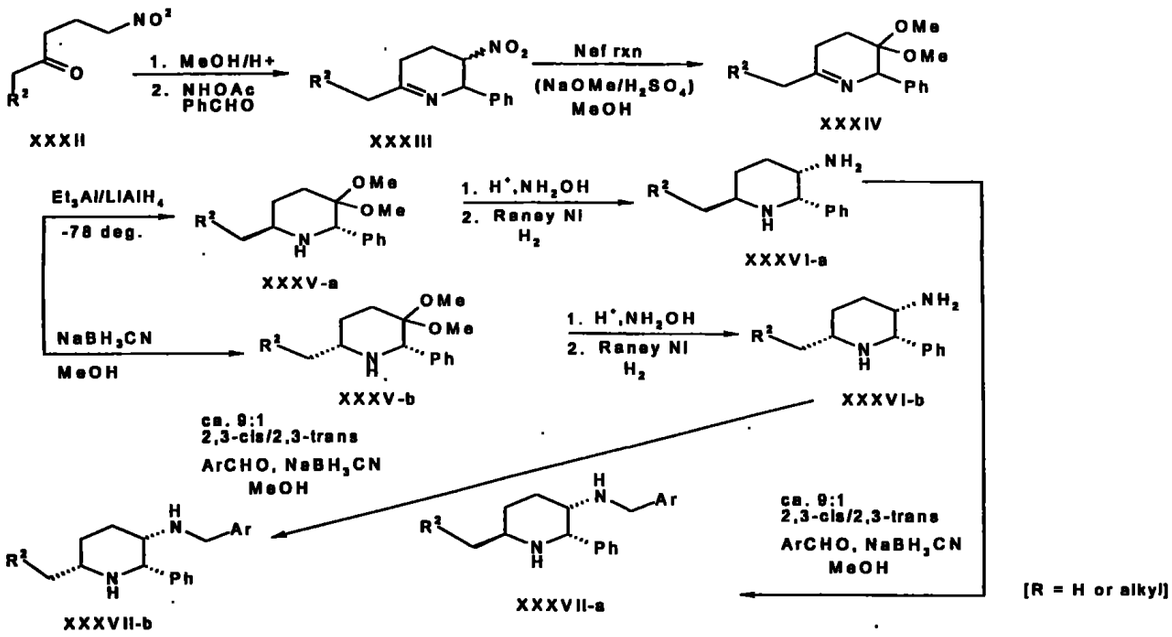
The compound of formula XXXV-a is converted into the corresponding compound of formula XXXVI-a by conversion of the acetal to the oxime and then reduction to give the amine. The acetal is stirred in water and an organic cosolvent such as THF with a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid, hydroxylamine, and a buffer such as ammonium acetate or ammonium chloride at a temperature from about 0°C to about 100°C. Reduction of the oxime is accomplished in an organic solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, or acetic acid, using a catalyst such as Raney-Nickel, platinum, or palladium, under a hydrogen atmosphere of about 1 to about 50 psi at a temperature from about room temperature to about 60°C. Preferably, the compound of formula XXXV-a and hydroxylamine hydrochloride are dissolved in water, THF, and concentrated hydrochloric acid, and then ammonium acetate is added at about room temperature. The oxime is then reduced by Raney-Nickel in ethanol under 40 psi of hydrogen at about room temperature.

The final products of formula XXXVII-a are made by reductive amination of the corresponding compounds of formula XXXVI-a using an appropriate aldehyde, acid such as acetic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, camphor sulfonic acid, or toluene sulfonic acid, and hydride source such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, or sodium triacetoxyborohydride, in an organic solvent such as methanol, ethanol, or THF at a temperature from about 0°C to about 75°C. Preferably, the compound of formula XXXVI-a, an appropriate aromatic aldehyde, acetic acid, and sodium cyanoborohydride are stirred in methanol at about room temperature to give desired product of formula XXXVII-a.

Starting materials of the type of formula XXXVII-b, which possess the opposite stereochemistry at the R^2 site from those of formula XXXVII-a, can be prepared through a similar reaction sequence whereby the only change is in the set of conditions used in the imine reduction. For example, substitution of $NaBH_3CN$/MeOH for triethyl aluminum/$LiAlH_4$ gives the compound XXXV-b. Many other reduction methods are available for this transformation and are commonly known to those skilled in the art. Preferred conditions include reduction with $NaBH_4$ in alcoholic or ethereal solvents or reduction with $NaBHOAc_3$ in the presence of an acid such as acetic acid in chlorinated solvents such as CH_2Cl_2 or $CHCl_3$ or in other inert solvents such as benzene, toluene, ether, THF or glyme. $LiAl_4$ in ether, THF or glyme in the absence of triethyl aluminum may also be used. These reductions are

generally carried out at temperatures from about -78°C to about 100°C, preferably from about 0°C to about 60°C. The subsequent reaction sequences which yield the compound of formula XXXVII-b may take place under the same conditions as the reaction sequences which yield the compound of formula XXXVII-a.

Scheme J



XXXII XXXIII XXXIV XXXV-a XXXVI-a XXXV-b XXXVI-b XXXVII-a XXXVII-b

Scheme K illustrates the synthesis of certain compounds of the formula I wherein Q is SO_2 and W is ethylene.

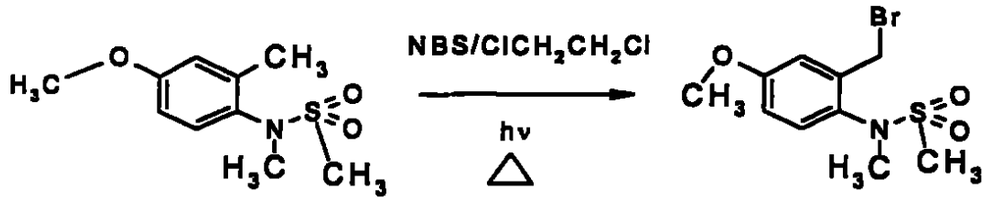
The starting material used in this scheme (compound XXXVIII) can be prepared from commercially available 4-methoxy-2-methyl aniline by reaction with methanesulfonyl chloride (or bromide) or methanesulfonic anhydride in the presence of a suitable base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethyl amine, N-methylmorpholine, or sodium or potassium carbonate or bicarbonate, in an organic solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, ethyl acetate, carbon tetrachloride or chloroform. Preferably, the reaction is carried out in methylene chloride with methanesulfonyl chloride in the presence of pyridine. The resulting sulfonamide is treated with a suitable base such as sodium or potassium hydride or sodium or potassium tert-butoxide in a solvent such as DMF, N-methylpyrrolidinone, dimethyl acetamide, THF or DMSO. The resulting salt is reacted with methyl iodide or dimethyl sulfate to form the compound of formula XXXVIII. Preferably, the reaction is conducted in DMF at ambient temperature using methyl iodide, with sodium hydride as the base. Reaction of the compound of fromula XXXVIII in carbon tetrachloride or dichloroethane with N-bromosuccinimide or dibromodimethyl hydantoin, dibromodiphenyl hydantoin or elemental bromine, with or without irradiation by a flood light, at a temperature near the reflux point of the solvent, yeilds the bromide of formula XXXIX. Preferably, the reaction is conducted in carbon tetrachloride with N-bromosuccinimide, under reflux, in the presence of high intensity visible light.

The bromide of formula XXXIX is then cyclized to form the sultam of formula XL as follows. Formation of an anion with a base such as sodium or potassium hydride or sodium or potassium tert-butoxide in a solvent such as DMF, N-methylpyrrolidinone, dimethyl acetamide, THF or DMSO produces an intermediate sultam that has a structure identical to that of compound XL except that the aldehyde of compound XL is replaced with a hydrogen atom. Direct or indirect formylation of such intermediate sultam yields the compound of formula XL. Any of a variety of formylation methods known to those skilled in the art may be used to introduce a formyl group onto the benzene ring. For example, direct formylation may be accomplished by contacting the compound of formula with a suitable formylating agent in the presence of a suitable catalyst. Suitable formylating agents/catalyst systems include dichloromethyl methyl ether/titanium (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/TiCl_4$), dichloromethyl methyl ether/aluminum chloride ($Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$), dichloromethyl methyl ether/tin (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/SnCl_4$), dichloromethyl methyl ether/boron trifluoride etherate (Cl_2CHOCH_3/BF_3-OEt), trifluoroacetic acid (CF_3CO_2H)/hexamethylenetetramine (modified Duff's conditions) and phosphoryl trichloride ($POCl_3$)/DMF (Vilsmeier's conditions).

Indirect formylation may be achieved by halogenating the intermediate sultam referred to above, displacing the halogen atom with a cyano group, and then subjecting the

resultant cyano-substituted compound to reduction. Alternatively, the halogen can be subjected to halogen metal exchange with butyl lithium. The lithium intermediate can then be treated with dimethylformamide to afford II. The halogenation can be carried out according to the procedure reported by G. A. Olah et. al., J. Org Chem, 58, 3194 (1993). The displacement of the halogen atom with a cyano group may be perfomred according to the methods reported by D. M. Tschaem et. al., Synth Commun, 24, 887 (1994) and by K. Takagi et. al., 64 Bull Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). The reduction can be performed in the presence of diisopropyl aluminiumhydride (DIBAL-H) in dichloromethane or Raney nickel in formic acid. The aldehyde of formula XL is then coupled to the appropriate compound of formula T-NH_2, which is defined as above for Scheme A-I except that R^3 is BOC, as described in Schemes A-I through A-III.

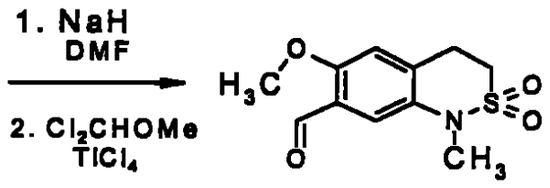
Scheme K



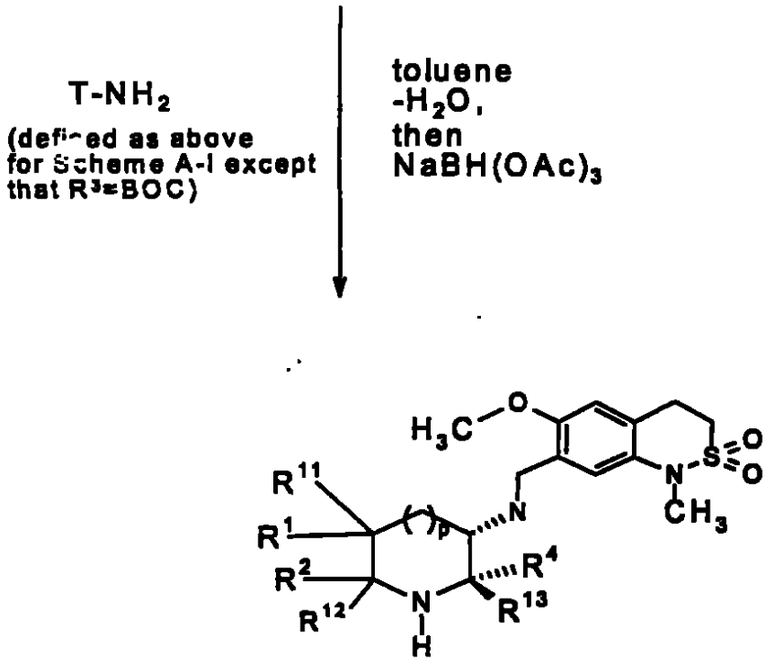
(available in two steps from 4-methoxy-2-methyl aniline)

XXXVIII

XXXIX



XL



I(d)

Scheme L illustrates a method of preparing compounds of the formula I wherein R^3 is benzyl and wherein R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, from a ring.

The starting materials for Scheme L can be prepared from 2-bromo-3-hydroxypyridine, or, in a similar fashion, from 2-iodo-3-hydroxypyridine. The reaction may be conducted using either of these starting materials and a nucleophile such as phenyl (or substituted phenyl) boronic acid or another aryl substituted boronic ester or phenylalkyl borane and/or an aryl (or substituted aryl) stannane such as phenyl tri-n-butylstannane or phenyltrimethylstannane. A palladium catalyst is usually employed. It can be either a palladium (0) source with a variety of phosphine ligands, including but not limited to palladium tetrakis[triphenylphosphine], or a non-phosphine source such as palladium dibenzylidene acetone (dba) or a palladium (II) source such as palladium acetate or palladium dichloride bis triphenylphosphine. The reaction can be carried out in a variety of solvents or mixtures of solvents such as ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, or DMF and water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent in the presence of a suitable base such as sodium or potassium carbonate or bicarbonate. Preferably, 2-bromo-3-hydroxypyridine and phenylboronic acid, with palladium tetrakistriphenyl phosphine as the catalyst, in a mixture of benzene water and sodium carbonate, are used.

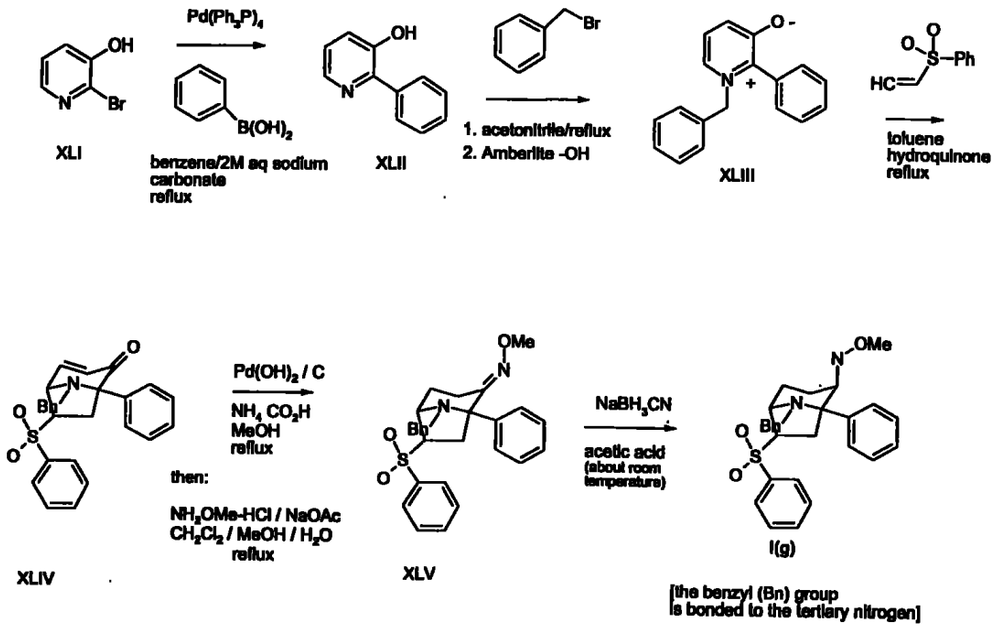
The product from this step (compound of formula XLII) is alkylated with benzyl bromide, chloride, mesylate, triflate or iodide or a substituted benzyl bromide in one of a variety of solvents such as acetonitrile, ethanol, methanol or water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent. The product of this reaction is a pyridine salt (salt of formula XLIII). The most preferred conditions involve the use of acetonitrile at reflux with benzyl bromide to form a pyridinium bromide. The resulting salt of formula XLIII can be converted into a betaine with a suitable base, either as a separate step or in situ via the following reaction. Typically, the pyridium salt is treated with amberlite™ or another type of basic ion exchange resin or triethyl amine, diisopropylethyl amine, sodium hydroxide, sodium carbonate or bicarbonate at about ambient temperature. The most preferred conditions involve using amberlite™, a strongly basic ion exchange resin. The betaine is then reacted with a vinyl sulfone such as phenyl vinyl sulfone or substituted phenyl vinyl sulfone in an inert solvent such as ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, or DMF, at about the reflux point of the solvent. Typically, a radical inhibitor such as hydroquinone or a related inhibitor is added to prevent radical polymerization of the vinyl sulfone. Most preferably, phenyl vinylsulfone in refluxing toluene with hydroquinone is used.

The resulting product, an enone (compound of formula XLIV), contains a carbon-carbon double bond, which can be reduced under 1-110 psi of hydrogen pressure using a suitable catalyst such as palladium on carbon, palladium hydroxide, platinum oxide or platinum on carbon. This reaction may be carried out in a solvent such as methanol, ethanol or water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent. Alternatively, the reaction can be conducted using ammonium formate or another formate salt as the source of hydrogen. Preferably, ammonium formate in methanol at reflux is used with $Pd(OH)_2/C$. The resulting ketone is converted into an oxime ether or an oxime using hydroxylamine methyl ether or, alternatively, ethyl or benzyl ether as well as hydroxyl amine itself. The reaction is carried out in a solvent or mixture of solvents selected from ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, DMF, methanol, ethanol and water, or mixtures thereof, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent, with a suitable buffer such as sodium or potassium acetate. The most preferred conditions involve using a refluxing mixture of methylene chloride, methanol and water with hydroxylamine methyl ether and sodium acetate. The resulting oxime methyl ether (compound of formula XLV) can be selectively reduced with a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxy borohydride or triethyl silane in a solvent under acidic conditions. Suitable solvents include acetic formic and trifluoroacetic acid. This reaction is usually run at about ambient temperature. Most preferably, sodium cyanoborohydride in acetic acid is used to afford a compound of formula I(g).

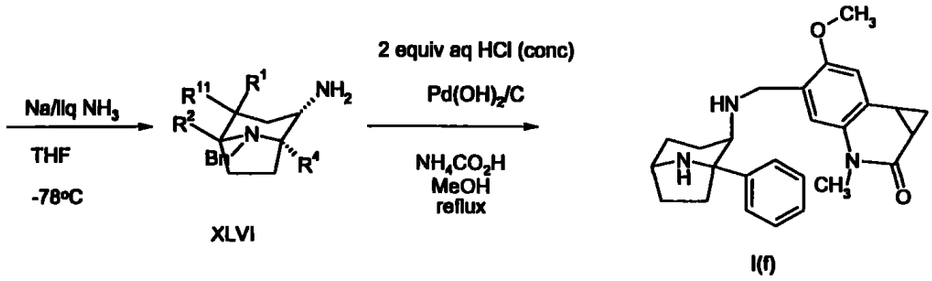
Reduction of the hydroxylamine ether can be combined with removal of the phenylsulfone functionality. The reducing agent is typically sodium, lithium or potassium metal, or sodium amalgam, aluminum amalgam or samarium diiodide. The reaction can be conducted in a solvent or a mixture of solvents selected from liquid ammonia, ethanol, methanol, toluene, THF, t-butanol and similar solvents. The reaction is usually conducted at a temperature from about –33°C to about ambient temperature or about the reflux point of the solvent. The most preferred conditions involve using sodium metal in liquid ammonia/THF at reflux to afford a compound of formula XLVI. Removal of the N-benzyl protecting group can be accomplished under 1-110 psi of hydrogen pressure using a suitable catalyst such as palladium on carbon or palladium hydroxide. This reaction can be carried out in a solvent such as methanol, ethanol or water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent. Alternatively, this reaction can be conducted using ammonium formate or another formate salt as the source of hydrogen. Preferably, ammonium formate in methanol is used, with palladium hydroxide on carbon as the catalyst and the reaction is conducted at the reflux point of the solvent. In the final step, the aldehyde of formula XLVII is coupled to the

diazabicyclo[3.2.1]octane of formula XLVI (wherein the N-benzyl protecting group, Bn, has been removed) under the conditions described above for schemes A-I – A-III.

Scheme L


Pd(Ph3P)4
B(OH)2
benzene/2M aq sodium carbonate reflux
1. acetonitrile/reflux
2. Amberlite -OH
toluene hydroquinone reflux
XLI
XLII
XLIII
Pd(OH)2 / C
NH4 CO2H
MeOH
reflux
then:
NH2OMe-HCl / NaOAc
CH2Cl2 / MeOH / H2O
reflux
NaBH3CN
acetic acid
(about room temperature)
XLIV
XLV
I(g)
[the benzyl (Bn) group is bonded to the tertiary nitrogen]

Scheme L (continued)

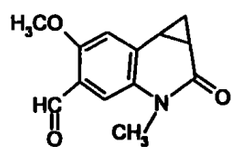


XLVI

I(f)

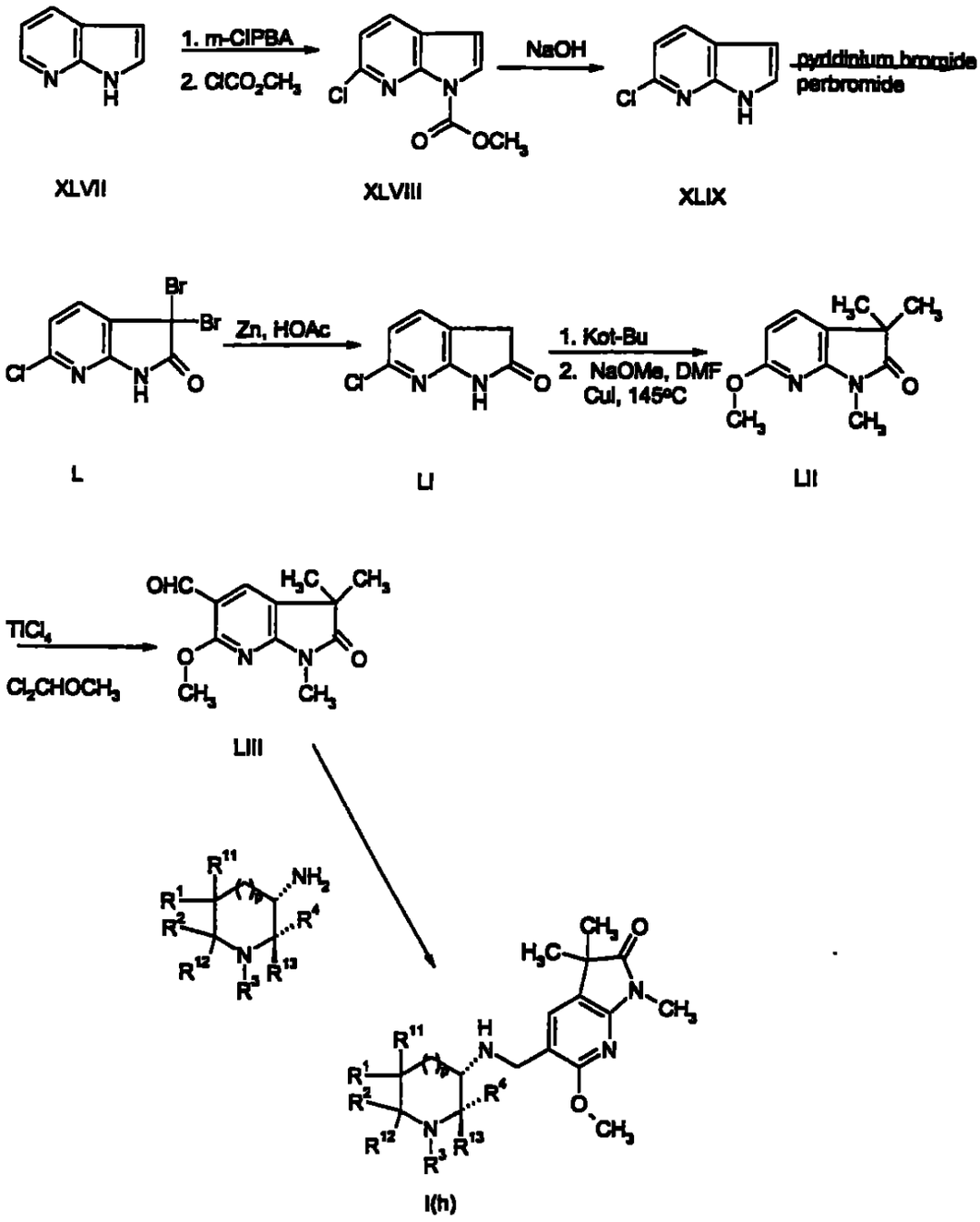
then: 1. Ar-CHO
toluene/H_2O
2. $NaBH(OAc)_3$
DCE

Ar =



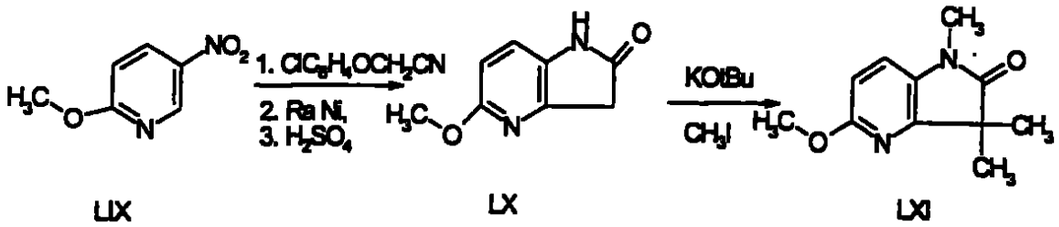
XLVII

Scheme M

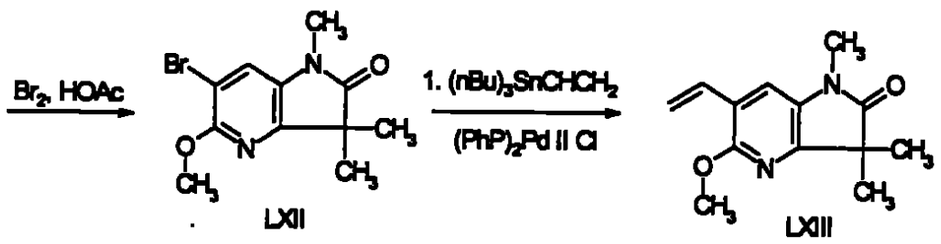

1. m-ClPBA
2. ClCO2CH3
NaOH
pyridinium bromide perbromide
XLVII
XLVIII
XLIX
Zn, HOAc
1. Kot-Bu
2. NaOMe, DMF
CuI, 145°C
L
LI
LII
TiCl4
Cl2CHOCH3
LIII
I(h)

Referring to Scheme M, 7-azaindole (formula XLVII) (Aldrich) is treated with 1.4 equivalents of m-chloroperbenzoic acid in dichloroethane at about ambient temperature for a period of about 4 hours. The product from the foregoing reaction is isolated and dissolved in THF and treated with 1 equivalent of hexamethyldisilane and 2.5 equivalents of methylchloroformate at about ambuient temperature for about 16 hours. This reaction yeilds the chlorinated compound having formula XLVIII. Sodium hydroxide hydrolysis in methanol/water at about ambient temperature, for about 2 hours yeilds 6-chloro-7-azaindole (formula XLIX). Sequential treatment of this intermediate with pyridininium bromide perbromide in t-butanol (t-BuOH) at about ambient temperature for about 16 hours, followed by treatment with Zn in acetic acid (HOAc) at about ambient temperature for about 20 minutes affords 6-chloro-7-azaoxindol-2-one (compound LI). The compound of formula LI is then permethylated using methyl iodide/potassium t-butoxide at about ambient temperature for about 16 hours and then converted to the 6-methoxy derivative of formula LII using sodium methoxide (NaOMe) in DMF and a copper (I) iodide (CuI) catyliat at about 145°C, for about 6 hours. The resulting aldehyde of formula LIII can then be formed by reacting the compound of formula LII with titanium tetrachloride ($TiCl_4$)/α,α-dichloromethyl methyl ether at about ambient temperture for about 16 hours. Standard reductive amination conditions to couple the compound of formula LIII to the apprporiate compound of formula T-NH_2 will yeild the desired final product of formula I(h).

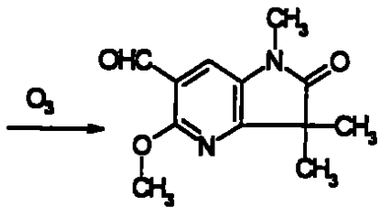
Scheme N



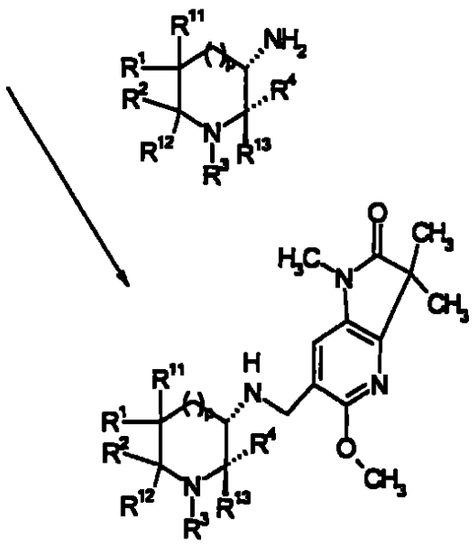
LIX LX LXI



LXII LXIII



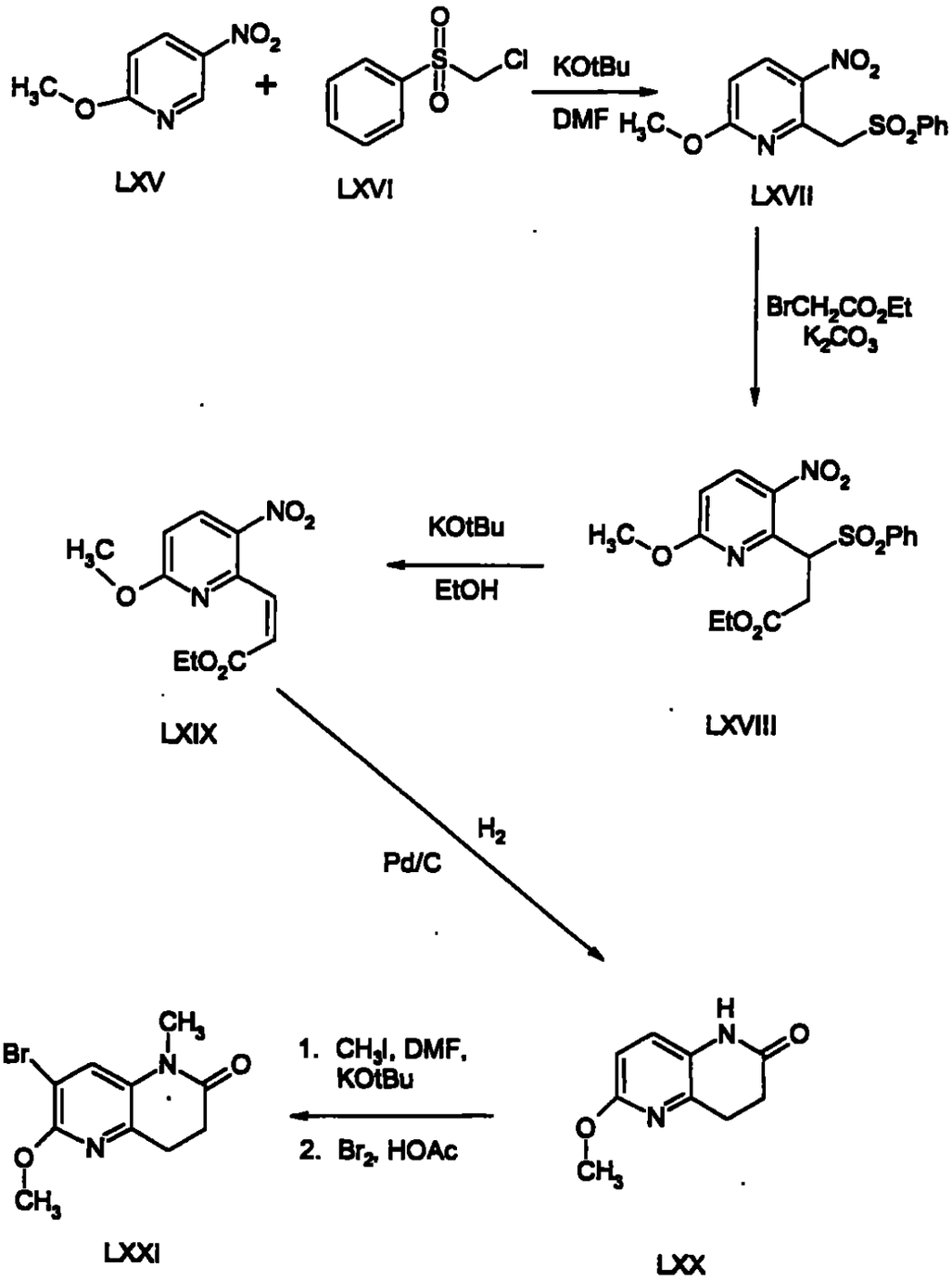
LXIV



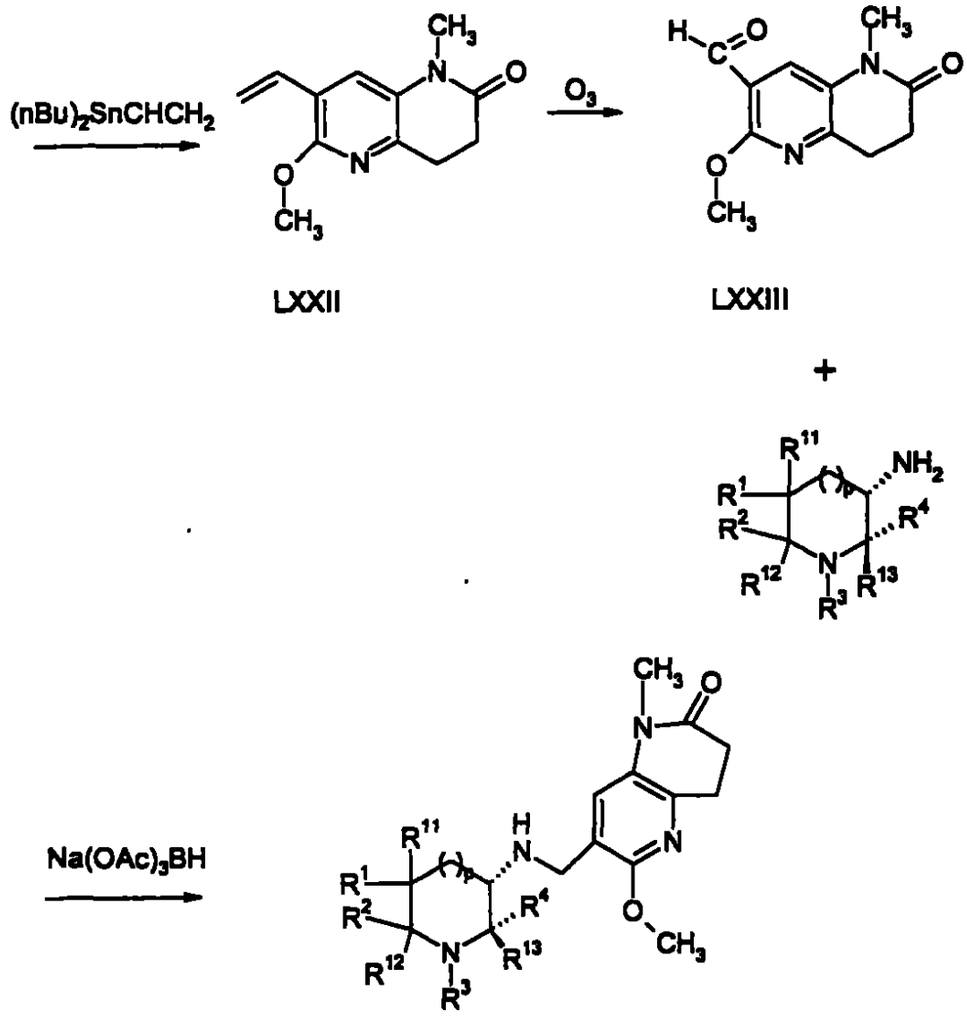
I(j)

Referring to Scheme N, the 4-aza-5-methoxy-oxindole intermediate (LX) can be prepared according to the literature (See Robinson et al., *J. Het. Chem.*, 1996, *33*, 287-293). It is permethylated using methyl iodide/potassium t-butoxide at about ambient temperature for about 16 hours, and then brominated (using liquid bromine (Br_2) and acetic acid) at about 60°C for about 1 hour). Vinylation of the compound of formula LXII is accomplished using tri-n-butyl-vinyl tin, hexamethylphosphoramide (HMPA), and a $(Ph_3P)_2PdCl_2$ catalyst at about 65°C for about 14 hours. Ozonolysis of the vinyl group in methylene chloride for about 5 minutes afforded the aldehyde derivative of formula LXIV. The desired final product of formula I(j) is formed using standard reductive amination conditions with the appropriate compound of formula T-NH_2, as described above for Schemes A-I – A-III.

Scheme O


LXV
LXVI
KOtBu
DMF
LXVII
BrCH2CO2Et
K2CO3
KOtBu
EtOH
LXVIII
LXIX
H2
Pd/C
1. CH3I, DMF, KOtBu
2. Br2, HOAc
LXXI
LXX

Scheme O continued



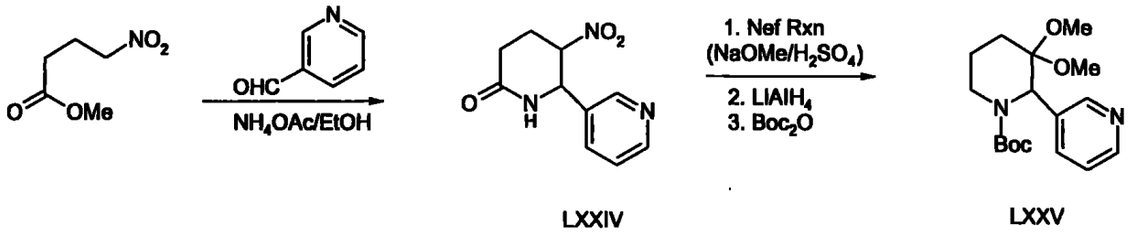
LXXII LXXIII

+

I(k)

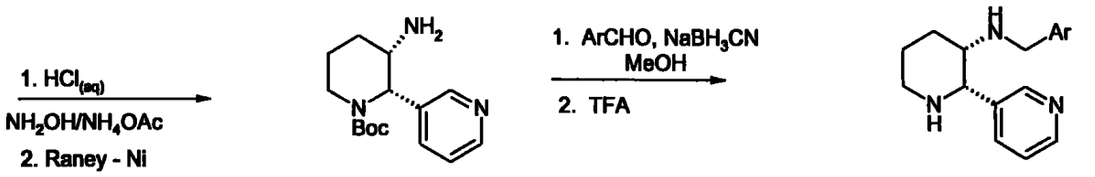
Referring to Scheme O, 2-methoxy-5-nitropyridine (formula LXV) is converted into the phenyl sulfone derivative having formula LXVII by reacting it with potassium t-butoxide in DMF at about ambient temperature for about 16 hours. The latter compound is then alkylated with ethyl bromoacetate in DMF, in the presence of potassium carbonate (K_2CO_3) at about 45°C for about 2 hours. Hydrogenation (using hydrogen gas at about 40 psi, a palladium on carbon catalyst and an ethanol solvent) for about 18 hours affords the ring cyclized product of formula LXX. The compound of formula LXX isthen reacted with methyl iodide at about 0°C in DMF for about from 1 to about 4 hours, in the presence of an organic bas, preferably potassium t-butoxide. After the reactants are mixed at about 0°C, the reaction mixture is allowed to warm to ambient temperature. Bromination of the resulting intermediate using liquid bromine and acetic acid at about 60°C, for about 1 hour, yeilds the compound of formula LXXI. Vinylation to produce the compound of formula LXXII can then be accomplished using tri-n-butyl-vinyl tin, HMPA, and a $(Ph_3P)_2PdCl_2$ catalyst at about 65°C for about 14 hours. Ozonolysis of the vinyl group in methylene chloride for about 5 minutes affords the aldehyde derivative of formula LXXIII. The desired final product of formula I(k) is formed using standard reductive amination conditions with the appropriate compound of formula $T\text{-}NH_2$, as described above for Schemes A-I – A-III.

Scheme P



LXXIV

LXXV

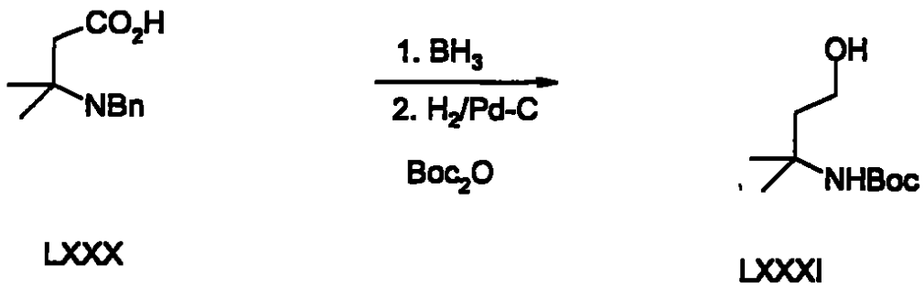


LXXVI

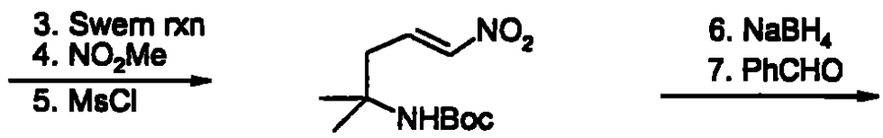
LXXVII

Referring to Scheme P, 4-nitrobutyric acid methyl ester is converted into the nitropyridyl derivative of formula LXXIV by reaction with pyridine-3-carboxaldehyde in the presence of an ammonia source such as ammonium acetate, ammonium chloride or ammonium formate. The reaction can be conducted in alcoholic solvents such as methanol or ethanol at temperatures ranging from about –78°C to about the reflux temperature, with reflux being the preferred temperature. The nitro-group is converted into the dimethyl acetal by subjection to Nef reaction conditions as described ealier. Reduction of the amide group yields a piperidine compound. This reduction can be brought about by a number of conditions known to those skilled in the art. Preferred conditions include $LiAlH_4$ or borane-dimethylsulfide reduction in inert solvents such as ether or THF. This is followed by N-Boc protection via standard protocols as described earlier which yields the compound of formula LXXV. Conversion of the acetal of formula LXXV into the oxime is carried out under acidic conditions catalyzed by mineral acids such as HCl, HBr HNO_3, or H_2SO_4, or organic acids such as carboxylic acids or sulfonic acids, at temperatures ranging from about –78°C to about 100°C. Suitable solvents include water or mixtures of water with a variety of organic solvents such as THF, ether, toluene, DMF, ethanol and methanol. Preferred conditions are HCl-catalyzed hydrolysis at about room temperature in water/THF or water/alcohol. The initially formed ketone is converted into the oxime by treatment with hydroxylamine hydrochloride and ammonium acetate at about room temperature. The oxime is reduced by catalytic hydrogenation as described earlier. Preferred conditions for the reduction of the oxime are treatment with Raney nickel in methanol or ethanol under 52 psi of hydrogen. The resultant amine of formula LXXVI is converted into the benzylamine derivatives via reductive amination under standard conditions as described previously. The N-Boc group is cleaved under standard conditions as described earlier to yield the compound of formula LXXVII.

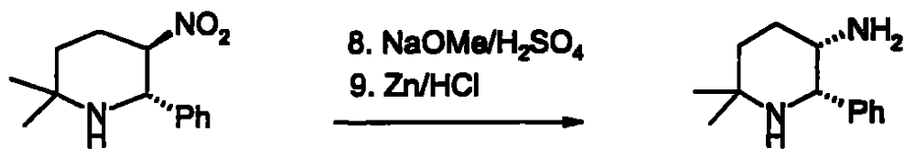
Scheme R



LXXX LXXXI



LXXXII

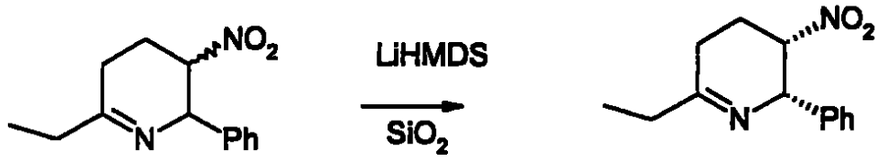


LXXXIII LXXXIV

Referring to Scheme R, 3-Benzylamino-3-methyl-butyric acid is reduced to the corresponding N-Boc amino alcohol under standard conditions which are known to those skilled in the art. Preferably, this series of reactions is brought about by reduction of the carboxylic acid with borane or borane-dimethylsulfide complex in THF or ether. This is followed by hydrogenolysis of the N-benzyl group with palladium on carbon catalysis in ethanol or methanol at about room temperature under an atmosphere of hydrogen. Alternative hydrogen sources include ammonium formate or cyclohexene. The Boc group is installed under standard conditions using di-tert-butyldicarbonate in THF/water or dioxane/water in the presence of a carbonate base such as $NaHCO_3$ or K_2CO_3. Alternatively, this group may be installed in CH_2Cl_2, $CHCl_3$, THF, ether, toluene or related solvents in the presence of triethylamine or an alternative amine base. Oxidation of the alcohol to the aldehyde is accomplished under standard conditions associated with the use of Dess-Martin periodinane, Swern oxidation or MnO_2 oxidation. These methods are well known to those skilled in the art. A Henry reaction sequence yielding the nitroalkene of formula LXXXII is

brought about by treatment of the aldehyde with nitromethane and a suitable base. Typical conditions include an alcoholic solvent such as methanol or ethanol and an alkoxide base such as sodium methoxide or sodium ethoxide. Alternative conditions include CH_2Cl_2, $CHCl_3$, THF or ether solvents and an amine base such as triethylamine. These conditions provide an intermediate nitroalcohol which can be converted into the nitroalkene by activation of the alcohol in the presence of base. This dehydration reaction is commonly known to those skilled in the art. The preferred method for this transformation involves activation of the alcohol with methanesulfonyl chloride or toluenesulfonyl chloride in the presence of triethylamine. The resultant nitroalkene is reduced to the nitroalkane under standard conditions. Preferred conditions for this transformation include treatment with $NaBH_4$ or $LiBH_4$ in alcoholic solvents such as methanol or ethanol. THF may also be used. The reaction may be conducted at temperatures between about –78°C and about 88°C, with about 0°C to about ambient temperature being preferred. Cyclization to the 2,3-trans piperidine ring is brought about by condensation with an aryl aldehyde such as benzaldehyde in the presence of a catalyst such as ammonium acetate or amonium chloride. The preferred solvent for this transformation is an alcoholic solvent such as methanol or ethanol and the typical temperature for this transformation lies between about –20°C and about 100 °C. Alternatively, the transformation may be brought about in solvents such as CH_2Cl_2, $CHCl_3$, THF, ether, toluene, ethyl acetate or related solvents, with or without acid or base catalysis. The 2,3-cis piperidine ring is obtained by treatment of the trans-piperidine with base followed by quenching in a kinetic fashion via addition of the nitronate solution to an excess of an acid in solution. Typical bases range from metal alkoxides or hydroxides in alcoholic solution to amine bases such as triethylamine or Hunig's base to LHMDS, KHMDS, NaHMDS in organic solvents such as CH_2Cl_2, $CHCl_3$, THF, ether, toluene, or ethylacetate. Alternative bases include the butyllithiums in THF or ether solution. Temperatures for this transformation can range between about –78°C and about 100°C. The nitropiperidine is transformed into the aminopiperidine by reduction according to a variety of possible methods known to those skilled in the art. Preferred methods include zinc/HCl, zinc/acetic acid, or iron/HCl reduction in suitable solvents including water, THF/water, or water/alcohol mixtures. Suitable temperatures range from about –20°C to about 118°C. The reduction may also be brought about by Raney nickel reduction in alcoholic solvents of in water/alcohol mixtures under an atmosphere of hydrogen. Typical reation temperatures range from about 0°C toabout 100°C. The resultant amine is subjected to reductive amination conditions as previously described to provide the compounds of interest.

Scheme S

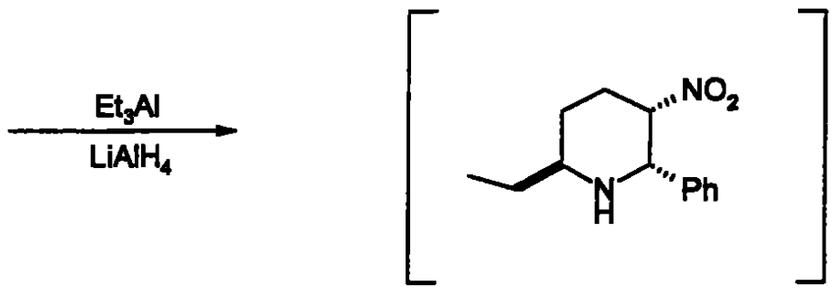


LXXXV-a/LXXXV-b

cis / trans
1/1

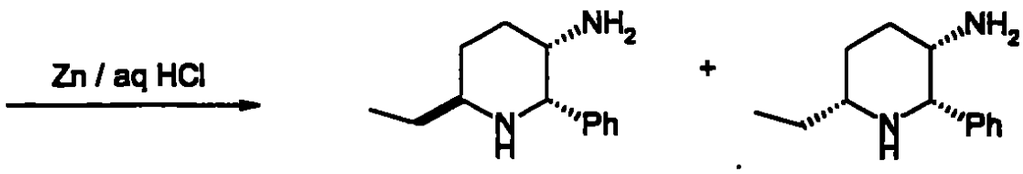
LXXXV-a

>95 % cis



LXXXV-c/LXXXV-d

trans / cis
60/40 mixture



LXXXVI-a LXXXVI-b

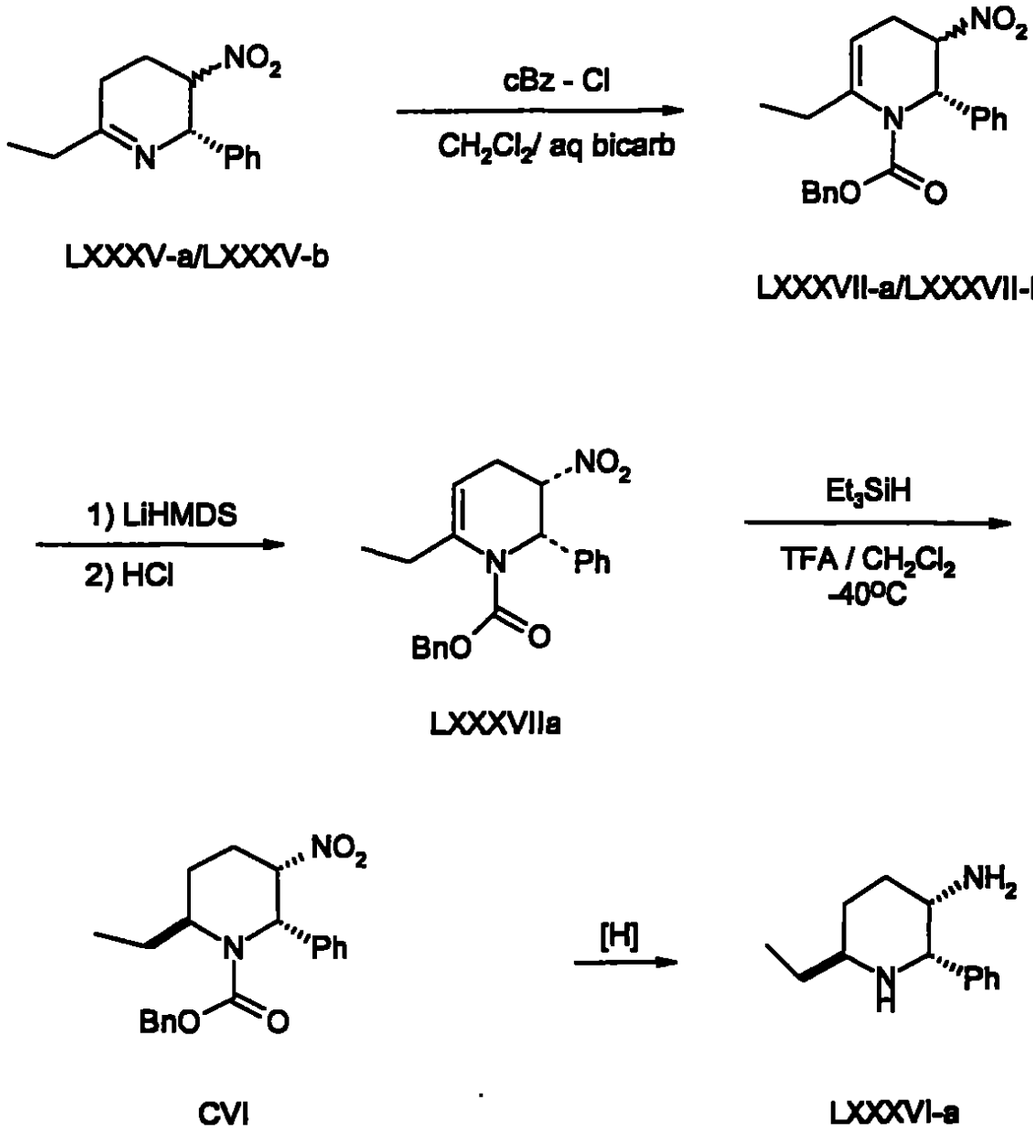
The mixture of cis and trans nitroimine of the formula LXXXV-a/LXXXV-b (compound of formula XXXIII prepared in Scheme J) may be transformed by the process of base induced epimerization to a single diastereomer LXXXV-a. A variety of bases may be used for this process including but not limited to lithium diisopropyl amide, sodium, lithium or potassium hexamethyldisilazane or potassium t-butoxide, potassium or sodium hydride diazabicycloundecene (DBU), diazabicyclononane (DBN), tetramethylguanidine, triethyl amine, diisopropylethylamine, sodium or potassium or lithium carbonate with or without accompanying 18-crown-6 or 15 crown-5, 12-crown-4, lithium sec-butylborohydride (L-selectride) in a solvent

such as THF, ether or dimethoxyethane, at a temperature from about –100°C to about –25°C, for a period of about 15 minutes to about 5 hours. The reaction mixture is quenched into a suitable acidic reagent which is either suspended or dissolved in an inert solvent to afford the desired diastereomer LXXXV-a. Suitable quenching agents include silica gel, alumina, hydrated sodium sulfate, paratoluenesulfonic acid pyridinium salt (PPTS), boric acid, hydrogen chloride, aqueous hydrogen chloride or aqueous sulfuric acid, nafion resin, molecular sieves, acidic ion exchange resins and the like. Preferred conditions utilize lithium hexamethyldisilazane in THF at about –78°C followed by quench into a suspension of silica gel in THF.

Reduction of the imine of formula LXXXV-a to afford a mixture favoring either diastereomer of formula LXXXV-c/ LXXXV-d may be accomplished through the use of a reducing agent and optionally a Lewis acid activating agent. Thus the imine may be reduced with lithium aluminum hydride with or without added triethyl or trimethyl aluminum. Other aluminum reagents may be used such as diethyl aluminum chloride or ethylaluminum dichloride. Other reducing agents include Vitride™ or Red-Al or diisobutylaluminum hydride and also sodium borohydride, sodium cyanoborohydride and sodium triacetoxy borohydride with or without borontrifluoride etherate, lithium sec-butylborohydride (L-selectride) and/or lithium borohydride in the presence of borontrifluoride etherate. A suitable inert solvent is used during this transformation and may be selected from THF, ether, dimethoxyethane, toluene, hexane, methylene chloride or other suitable solvents. The reaction is generally run below room temperature from about –78°C to about 0°C. The most preferred conditions use lithium aluminum hydride in THF at about –78°C with triethyl aluminum.

The resulting imine of formula LXXXV-c or LXXXV-d or the mixture of compounds of formulas LXXXV-c/LXXXV-d may be reduced to either a compound of formula LXXXVI-a or a compound of formula LXXXVI-b or a mixture of compounds of formulas LXXXVI-a/LXXXVI-b with a suitable reducing agent. Agents capable of reducing compounds of formulas LXXXV-c/LXXXV-d include, but are not limited to, zinc, tin, stannous chloride, zinc amalgam, palladium on carbon, palladium hydroxide, platinum oxide, platinum on carbon and Raney nickel, with or with out the presence of from 1-1000 psi hydrogen pressure, in a suitable solvent such as hydrochloric acid (aq), water, methanol, ethanol, isopropanol, ethyl acetate or similar inert solvents. The most preferred conditions include zinc metal in aqueous hydrochloric acid at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent.

Scheme T



LXXXV-a/LXXXV-b

LXXXVII-a/LXXXVII-b

LXXXVIIa

CVI

LXXXVI-a

Alternatively, according to Scheme T, a compound of the formula LXXXVI-a may also be prepared from compounds of the formulas LXXXV-a/LXXXV-b in a straightforward manner. The imine of formula LXXXV-a/LXXXV-b prepared above can be converted to an enamine of the formula LXXXVII-a/LXXXVII-b through reaction with an activated acyl compound such as, but not limited to, carbobenzyloxychloroformate (cBz-Cl) benzoyl chloride, 9-fluorenylmethyl choroformate(FMOC-Cl), t-butoxychloroformate, phenyl chloroformate, nitro and dinitrophenylchloroformate, methyl, ethyl and isopropyl chloroformate in an inert solvent and in the presence of a suitable base. Suitable solvents include methylene chloride, chloroform, dichloroethane, benzene, toluene, water, ethyl acetate, dioxane and other suitable organic

solvents. Typical bases include aqueous sodium, lithium and potassium carbonate or bicarbonate solutions, pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine, lutidine, collidine and other suitable bases. The reaction may be run at about room temperature up to about the reflux temperature of the solvent. The most preferred conditions involve reaction of a compound of formula LXXXV-a/LXXXV-b with cBz-Cl in methylene chloride and aqueous sodium bicarbonate solution at about the reflux temperature of the solvent mixture.

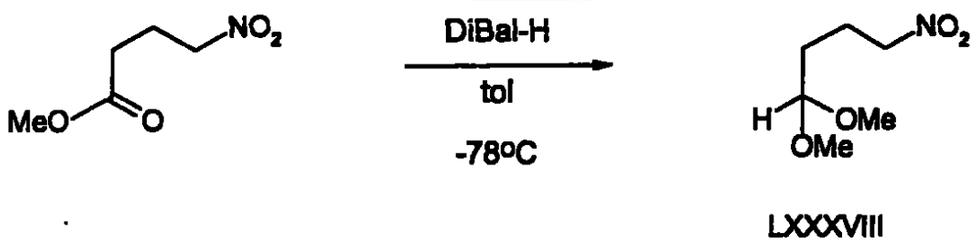
The desired cis isomer of formula LXXXVII-a may be obtained directly from the foregoing reaction by direct crystallization of the crude product from a suitable solvent such as diethyl ether or diisopropyl ether. Alternatively, the mixture of cis and trans isomers of formula LXXXVII-a/LXXXVII-b may be converted to mainly the cis isomer of formula LXXXVII-a by treatment with a suitable base such as lithium or sodium bis (trimethylsilyl)amide, lithium diisopropylamide, DBU, sodium or potassium carbonate in a suitable solvent such as THF or DME at a temperature of about –78°C to about ambient temperature followed by quenching in a suitable aqueous acid such as dilute aqueous hydrochloric acid or dilute acetic acid. The most preferred conditions involve reaction of the compound of formula LXXXVII-a/LXXXVII-b with lithium bis (trimethylsilyl)amide in THF at about –78°C followed by quenching in 1N aqueous HCl.

The reduction of the compound of formula LXXXVII-a to form the compound of formula CVI may be carried out in several ways. The reduction may be conducted under acidic or neutral conditions in an inert solvent at a temperature between about –78°C and about room temperature. Suitable reducing agents include 1-1000 psi hydrogen gas, ammonium formate, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, tetrabutylammonium triacetoxyborohydride, triethylsilane, polyhydroxysilane, and sodium and lithium borohydride. If the reaction requires a suitable acid, then acetic or trifluoroacetic acid may be added. Additionally, hydrogen chloride triflic acid or sulfuric acid may be used. Typical solvents include methylene chloride, dichloroethane, chloroform, methanol, ethanol, toluene, dioxane and water. The most preferred conditions involve reaction of the compound of formula LXXXVII-a with sodium cyanoborohydride in methylene chloride with trifluoroacetic acid at about –40°C. Equally preferred are conditions involving reaction of the compound of formula LXXXVII-a with triethylsilane in methylene chloride with trifluoroacetic acid at about –40°C.

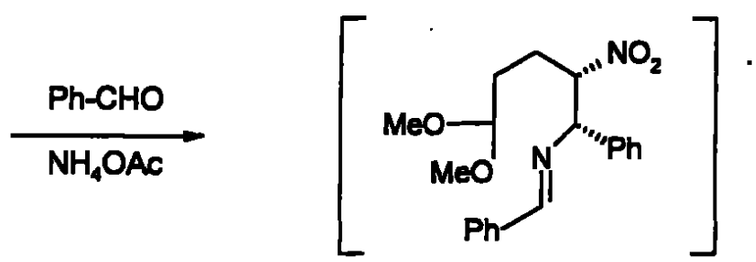
Deprotection of the acyl group and reduction of the nitro to an amine as in the compound of formula LXXXVI-a may be done in either order. For instance, reduction of the nitrogroup may be carried out with agents such as zinc, tin, stannous chloride, zinc amalgam, palladium on carbon, palladium hydroxide, platinum oxide, platinum on carbon or Raney nickel, with or with out the presence of from 1-1000 psi hydrogen pressure, in a suitable solvent such as hydrochloric acid (aq), water, methanol, ethanol, isopropanol, ethyl acetate or similar inert

solvents. The most preferred conditions include zinc metal in aqueous hydrochloric acid at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent. Removal of the acyl group may be carried out in a variety of ways. If the acyl group is cBz- then catalytic hydrogenation is successful and may or may not be coupled with reduction of the nitro group. General conditions include hydrogenation with 1-1000 psi hydrogen over palladium on carbon or palladium hydroxide or oxide in methanol or ethanol. Alternatively, hydrogenolysis may be carried out with ammonium formate or cyclohexene under reflux in methanol or ethanol over a catalyst such as palladium on carbon or palladium hydroxide or oxide. An alternative method for cBz cleavage is treatment with HBr in acetic acid or propionic acid solution. For other acyl groups such as tertiary butoxy- (t-BOC), simple treatment with strong acid is sufficient, whereas with other acyl groups, treatment with aqueous sodium hydroxide solution at a temperature from ambient temperature to about the reflux temperature of the solvent is necessary. Alternatively, cBz or t-BOC groups may be removed by treatment with HBr/acetic acid.

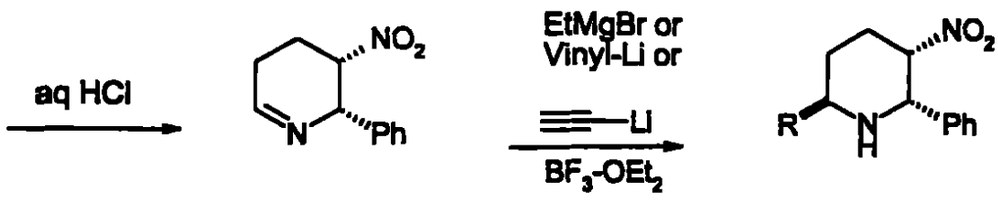
Scheme U



LXXXVIII



LXXXIX



LXL LXLI

Alternatively, compounds of formula LXLI may be prepared by the sequence of reactions illustrated in Scheme U. 4-nitrobutyric acid methyl ester or 4-nitrobutyric acid ethyl ester may be reduced to an aldehyde and said aldehyde be protected as a nitro acetal of formula LXXXVIII. Reduction of the 4-nitrobutyric acid methyl ester may be completed in one step through reaction in toluene, hexane or methylene chloride at about –78°C with diisobutylaluminum hydride. Alternatively, this reduction may be carried out over two steps via reduction of the 4-nitrobutyric acid methyl ester in THF or ether at about 0°C to about ambient temperature through the use of lithium aluminum hydride, lithium borohydride or borane in THF. The resulting nitroalcohol may then be oxidized to the aldehyde through a Swern oxidation in methylene chloride or a Dess-Martin oxidation. The aldehyde is protected as a nitroacetal of formula LXXXVIII by use of a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, and nitric acid or a catalytic organic acid such as camphor sulfonic acid or toluene sulfonic acid, in an alcoholic solvent such as methanol, ethanol, propanol, or ethylene

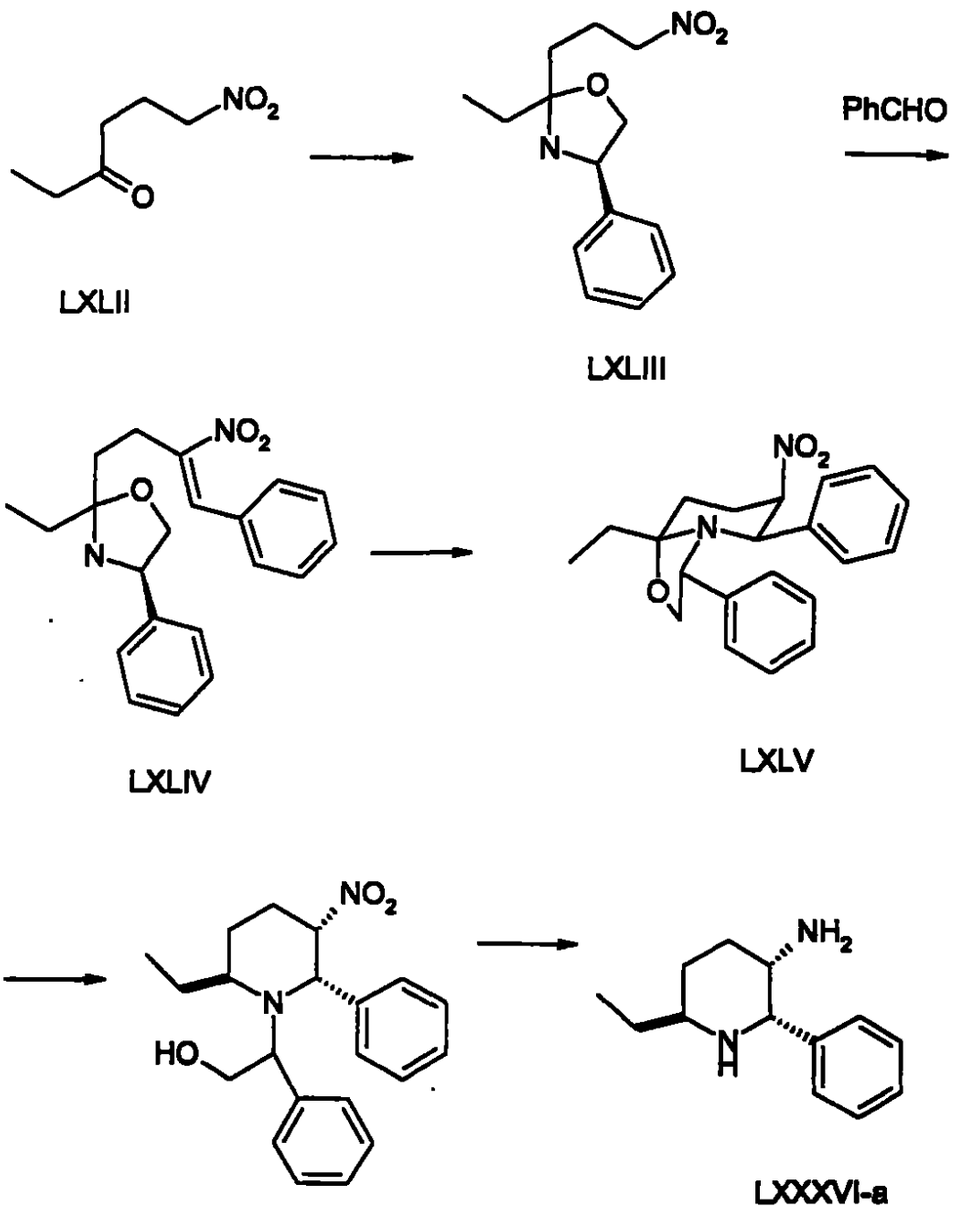
glycol, with a water scavenger such as trimethyl orthoformate, triethyl orthoformate, magnesium sulfate, or molecular sieves, at a temperature from about 0°C to about 75°C.

Compounds of formula LXL can be prepared by using a modified Henry reaction that condenses to give substituted cyclic imines. The nitroacetal of formula LXXXVIII is condensed *in situ* with an imine created by an amine source such as ammonium acetate, ammonium chloride, or ammonium formate, and an aldehyde such as one of variously substituted aromatic aldehydes, at a temperature from about 0°C to about 75°C. The acetal of formula LXXXIX is then converted into a nitroaldehyde by addition of a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid in water, at a temperature from about 0°C to about 75°C, which causes cyclization to occur, giving the compound of formula LXL. Preferably, the nitroaldehyde is dissolved in methanol at about room temperature with a catalytic amount of camphor sulfonic acid and trimethyl orthoformate. Ammonium formate is then added, followed by benzaldehyde. Aqueous hydrochloric acid is added and stirred to give the cyclic imine of formula LXL.

The imine of formula LXL may be transformed to the compound of formula LXLI through the use of organometallic reagents. For instance, addition of ethyl lithium, ethylmagnesium bromide, diethyl magnesium, diethylzinc, ethylzinc chloride, diethyl cuprate or other cuprate reagents such as higher order cuprates in a solvent such as THF or ether, toluene or dimethoxyethane at a temperature from about – 78°C to about 0°C. Alternatively, in a two step process, one may add vinyl lithium, vinylmagnesium bromide, divinyl magnesium, divinylzinc, vinylzinc chloride, divinyl cuprate or other cuprate reagents such as higher order cuprates in a solvent such as THF or ether, toluene or dimethoxyethane at a temperature from about –78°C to about 0°C. Once addition is complete the resulting product is hydrogenated under 1-1000 psi hydrogen pressure over palladium on carbon, palladium hydroxide, platinum oxide, platinum on carbon or Raney nickel. Alternatively, in another two step process, one may add an acetylenic lithium under similar conditions to those listed above for vinyl. This process is also followed by hydrogenation. Optionally, one may include a Lewis acid in the above additions to the imine. Typical Lewis acids include boron trifluoride etherate, zinc chloride and trimethyl or triethylaluminum.

The resulting amine of formula LXLI may be reduced to the compound of formula LXXXVI-a (Scheme T) with a suitable reducing agent. Agents capable of reducing LXLI include, but are not limited to, zinc, tin, stannous chloride, zinc amalgam, palladium on carbon, palladium hydroxide, platinum oxide, platinum on carbon and Raney nickel, with or with out the presence of from 1-1000 psi hydrogen pressure, in a suitable solvent such as hydrochloric acid (aq), water, methanol, ethanol, isopropanol, ethyl acetate or similar inert solvents. The most preferred conditions include zinc metal in aqueous hydrochloric acid at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent.

Scheme V



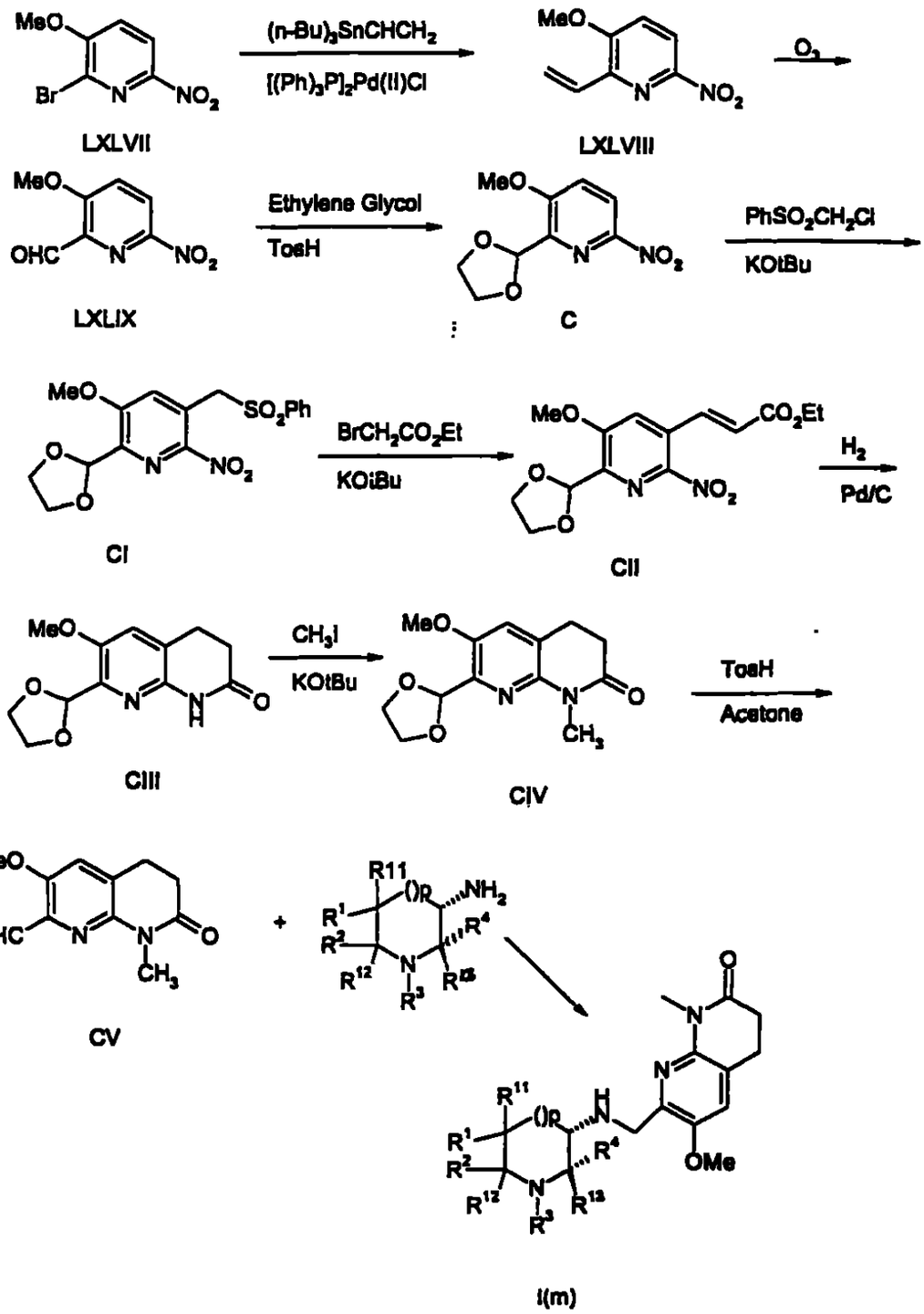
Alternatively, a compound of the formula LXXXVI-a may be prepared by the sequence of reactions shown in Scheme V. 1-nitrohex-4-one (the compound of formula LXLII) prepared above, may be reacted to form a hemiacetal of formula LXLIII through reaction of phenylglycinol with either configuration in a suitable solvent such as benzene, toluene, dichloroethane, methanol or ethanol with optional removal of water by molecular sieves or through the use of a Dean Stark water separator while under reflux. Compounds of

the formula LXLIV can be prepared by using a modified Henry reaction which then condenses to give the substituted cyclic acetal of formula LXLV. The cyclic acetal of formula LXLV is condensed *in situ* with an imine created by an amine source such as ammonium acetate, ammonium chloride, or ammonium formate, and an aldehyde such as benzaldehyde or one of variously substituted aromatic aldehydes, at a temperature from about 0°C to about 75°C. In most cases the compound of formula LXLIV is not isolated but directly cyclizes to the compound of formula LXLV.

The reduction of the compound of formula LXLV to form the compound of formula LXLVI may be carried out in several ways. The reduction may be conducted under acidic or neutral conditions in an inert solvent at a temperature between about –78°C and about room temperature. Suitable reducing agents include 1-1000 psi hydrogen gas, ammonium formate, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, tetrabutylammonium triacetoxyborohydride, triethylsilane, polyhydroxysilane, and sodium and lithium borohydride. If the reaction requires a suitable acid, then acetic or trifluoroacetic acid and boron trifluoride etherate or trimethyl aluminum may be added. Additionally, hydrogen chloride triflic acid or sulfuric acid may be used. Typical solvents include methylene chloride, dichloroethane, chloroform, methanol, ethanol, toluene, dioxane and water.

The compound of formula LXLVI may be deprotected through hydrogenolysis. Typically, the nitro group is also reduced to the amine of formula LXXXVI-a during this process. General conditions include hydrogenation with 1-1000 psi hydrogen over palladium on carbon or palladium hydroxide or oxide in methanol or ethanol. Alternatively, hydrogenolysis may be carried out with ammonium formate or cyclohexene under reflux in methanol or ethanol over a catalyst such as palladium on carbon or palladium hydroxide or oxide. If the nitro group is to be removed prior to hydrgenolysis, then suitable reaction conditions include the following. The nitro functionality may be reduced by agents which include, but are not limited to, zinc, tin, stannous chloride, zinc amalgam, palladium on carbon, palladium hydroxide, platinum oxide, platinum on carbon and Raney nickel, with or with out the presence of from 1-1000 psi hydrogen pressure, in a suitable solvent such as hydrochloric acid (aq), water, methanol, ethanol, isopropanol, ethyl acetate or similar inert solvents. The most preferred conditions include zinc metal in aqueous hydrochloric acid at a temperature from about room temperature to the about reflux temperature of the solvent.

Scheme W



2-Bromo-3-methoxy-5-nitropyridine (J. Lombardino, *J. Med. Chem.* 1981, *24*, 39-42) was converted to the 2-aldehyde derivative of formula LXLIX using a two step sequence. The compound of formula LXLVII was treated with tri-n-butyl-vinyltin using a catalytic amount of

bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride in a non-protic solvent (preferably toluene) at about room temperature to about 150° C (preferably 111°C) for about 1 hour to about 24 hours (preferably 2 hours). Chromatography of the reaction mixture yields the vinyl compound of formula LXLVIII. The vinyl compound of formula LXLVIII was treated with ozone at about –100° C to about 0°C (preferably –78°C) in methylene chloride and then quenched with dimethyl sulfide to afford the aldehyde of formula LXLIX. The aldehyde of formula LXLIX was protected using methods well known to those of skill in the art, *e.g.*, reaction with ethylene glycol in benzene in the presence of a catalytic amount of acid (preferably p-toluenesulfonic acid) to afford the acetal of formula C. The pyridine derivative of formual C was reacted with benzylsulfonyl chloride using a strong base (preferably potassium t-butoxide) in a non-protic solvent (preferably a mixture of THF and DMF) to afford the sulfone derivative of formula CI. The methylene group of the sulfone of formula CI can be alkylated with ethyl bromoacetate in a protic solvent (preferably ethanol) using a strong base (preferably potassium t-butoxide). During these reaction conditions benzenesulfinic acid is eliminated to form the ester of formula CII. The ester of formula CII is hydrogenated in a protic solvent (preferably ethanol) using a metal catalyst (preferably 10% palladium on carbon) at about atmospheric pressure to about 50 PSI (preferably 50 PSI). During this reaction the nitro group is reduced to an amine, the double bond is reduced, and cyclization to the 6-membered amide is accomplished to yield the amide of formula CIII. Alkylation of the amide of formula CIII is accomplished with methyl iodide using a strong base (preferably potassium-t-butoxide) in a non-protic solvent (preferably THF) to afford the amide of formula CIV. The aldehyde in the amide of formula CIV is unmasked using acid (preferably p-toluenesulfonic acid) in a non-protic solvent (preferably acetone) to afford the aldehyde of formula CV. Reductive amination using aminopiperidine T-NH_2 as described in Scheme A-1 affords the product of formula I(m).

The preparation of other compounds of the formula I not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

The compounds of formula I, and the intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

The compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be administered to mammals via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous,

intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, intranasal or topical routes. In general, these compounds are most desirably administered in doses ranging from about 0.01 to about 1500 mg per day, in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 0.5 mg to about 500 mg per kg of body weight per day is most desirably employed. Nevertheless, variations may occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such higher dose levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of this invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or

suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the compounds of the present invention topically when treating inflammatory conditions of the skin and this may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The activity of the compounds of the present invention as substance P antagonists is determined by their ability to inhibit the binding of substance P at its receptor sites in IM-9 cells employing radioactive ligands. The substance P antagonist activity of the compounds described herein is evaluated by using the standard assay procedure described by D. G. Payan et al., as reported in the The Journal of Immunology , 133, 3260 (1984). This method essentially involves determining the concentration of the individual compound required to reduce by 50% the amount of radiolabelled substance P ligands at their receptor sites in said isolated cow tissues or IM-9 cells, thereby affording characteristic IC_{50} values for each compound tested. More specifically, inhibition of [^{3}H]SP binding to human IM-9 cells by compounds are determined in assay buffer (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 1 mM $MnCl_2$, 0.02 % bovine serum albumin, bacitracin (40 µg/ml), leupeptin (4 µg/ml), chymostatin (2 µg/ml) and phosphoramidon (30 µg/ml)). The reaction is initiated by the addition of cells to assay buffer containing 0.58 nM [^{3}H]SP and various concentrations of compounds (total volume 0.5 ml) and allowed to incubate for 120 min at 4 °C. Incubation is terminated by filtration onto GF/B filters (presoaked in 0.1 % polyethylenamine for 2 hours). Nonspecific binding is defined as the radioactivity remaining in the presence of 1 µM SP. The filters are placed into tubes and counted using liquid scintillation counter.

All of the title compounds of the examples were tested and at least one stereoisomer of each such compound exhibited a binding affinity, measured as K_i of at least 600 nM.

The activity of the compounds of this invention against generalized anxiety disorder can be determined by inhibition of GR73632-induced tapping test in gerbils. More specifically, gerbils are lightly anesthetized with ether and the skull surface is exposed. GR73632 or vehicle (PBS, 5 µl) are administered directly into the lateral ventricles via a 25 gauge needle inserted 4.5 mm below bregma (preceded by pretreatment with an antagonist, 0.1-32.0 mg/kg, s.c. or p.o.). Following injection, gerbils are placed in 1 L beaker individually and monitored for repetitive hind

paw lapping. Some compounds prepared in the following Examples were tested in accordance with these testing methods. As a result, it was found that the compounds of the present inventions have good antagonist activity toward substance P, particularly good activity against CNS disorders with decreased side effects.

The present invention is illustrated by the following examples. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific details of these examples. Melting points are uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance spectra (^{1}H NMR) and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra were measured for solutions in deuterochloroform ($CDCl_3$) or in CD_3OD or CD_3SOCD_3 and peak positions are expressed in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (TMS). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Preparation 1

6-Hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline

P-aminophenol [0.5 gm (4.58 mmol)] was dissolved in 30 ml of each methylene chloride and saturated aqueous bicarbonate solution and it was stirred for 5 min at ambient temperature. 3-chloropropionyl chloride [0.49 ml (5.04 mmol.)] was added over 10 min. and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours. A large amount of precipitate was observed. The solids were filtered and dried to afford 0.82 gm (90 %) of an off white solid. MS APCI m/e 200 (p+1)

Combine 0.82 gm (4.1 mmol.) and 1.8 gm (12.3 mmol.) aluminum chloride as a mixture of solids. The mixture was then heated in an oil bath at 210°C for 10 min or until the gas evolution ceases. The reaction mixture was then allowed to cool to ambient temperature and then quenched in ice/water mixture. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate which was separated, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to a light brown solid 0.58 gm (87 %) MS APCI m/e 164 (p+1)

Preparation 2

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline

A solution of 0.58 gm (3.56 mmol.) 6-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline was prepared in 10 ml acetone followed by the addition of 1.46 gm (10.58 mmol.) potassium carbonate and 0.51 ml (5.36 mmol.) dimethyl sulfate. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours and then evaporated in vacuo. The residue was partitioned between saturated aqueous bicarbonate solution and methylene chloride. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 96/4 methylene chloride/methanol to afford 0.53 gm (85 %) of the desired product as a white solid. MS APCI m/e 178 (p+1)

Preparation 3

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

A mixture of 0.29 gm (2.19 mmol) aluminum chloride in 5 ml of methylene chloride was prepared under nitrogen gas N_2 and stirred for 15 minutes and then cooled to 0°C. The mixture was treated with 0.2 gm (1.13 mmol) 6-Methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one in 5 ml of methylene chloride. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then cooled to – 5°C. α,α-dichloromethyl methyl ether 0.28 ml (3.07 mmol) was added over a 5 minutes. period and the green reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 6 hours. The reaction mixture was diluted with 2N HCl and extracted with methylene chloride (4 X 10 ml). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield an off white solid. The crude product was chromatographically purified on silica gel, eluting with 7/3 ethyl acetate / hexane. There was obtained 125 mg (54 %) of an off white solid. MS APCI m/e 206 (p+1)

Example 1

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a flame dried round bottom flask fitted with Dean-Stark trap, condenser and nitrogen atmosphere was placed: 66 mg (0.37 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 77 mg (0.37 mmole) 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde in 15 ml of toluene containing 3Å molecular sieves. The reaction mixture was heated under reflux for 6 hours and monitored by mass spectrum analysis for the presence of the imine intermediate. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in approximately 15 ml of dichloroethane and was treated with 102 mg (0.48 mmol.) sodium triacetoxybrohydride and then stirred for 16 hours under nitrogen at ambient temperature. The reaction mixture was then washed with aqueous saturated sodium bicarbonate solution, washed with brine and then dried and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with 95/5 $CHCl_3$/MeOH containing 3 drops of concentrated NH_4OH solution. There was obtained 100 mg of the free base (75 %) which was converted to the above named product as the hydrochloride in the following manner. Treatment of methanol with 3 equivalents (53 µl, 0.82 mmol) acetyl chloride afforded a methanolic hydrochloric acid (HCl) solution, which was stirred for 10 minutes. The free base was added in methanol and the mixture was again stirred for 10 minutes and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in the minimum amount of methanol and treated with ether until a cloudy precipitate form. Upon standing the di-HCl salt was obtained in 46 % overall yield (75 mg). Mp 233-235°C MS, APCI m/e 366 (p+1).

Preparation 4

1-Ethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (preparation 3) 60 mg (0.293 mmol) was dissolved in 5 ml of anhydrous THF and the solution was cooled to 0°C. The reaction mixture was treated with 33 mg (0.293 mmol) of potassium t-butoxide whereupon it became yellow in color. After stirring for 30 minutes, the mixture was treated with 23 µl (0.293 mmol) ethyl iodide and slowly warmed to room temperature while stirring for 16 hours (h). The reaction mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to an oil. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 6/4 ethyl acetate / hexane to afford 34 mg (40 %) as a white solid. MS APCI m/e 234 (p+1)

Preparation 5

1-Methyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde 30 mg (0.146 mmol) was dissolved in 5 ml of anhydrous THF and the solution was cooled to 0°C. The reaction mixture was treated with 16 mg (0.146 mmol) of potassium t-butoxide whereupon it became yellow in color. After stirring for 30 minutes, the mixture was treated with 14 µl (0.146 mmol) dimethylsulfate and slowly warmed to room temperature while stirring for 16 hours. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to an oil. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 6/4 ethyl acetate/hexane to afford 16 mg (50 %) as a white solid. MS APCI m/e 220 (p+1)

Example 2

1-Ethyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a 50 ml round bottom flask fitted with a Dean Stark water separator, condenser and nitrogen cap was placed 0.027 gm (0.151 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 0.033 gm (0.151 mmole) 1-Ethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (preparation 5) in 10 ml of toluene containing 3A molecular sieves. The reaction mixture was heated for 18 hours under reflux. The solution was then allowed to cool to room temperature and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in 25 ml of dichloroethane and treated with 0.048 gm (0.229 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the solution was stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction was then partitioned between saturated aqueous bicarbonate solution and dichloromethane. The organic phase was washed with saturated brine and then dried over sodium sulfate before evaporation in vacuo. The crude product was chromatographed on silica gel eluting with 95 $CHCl_3$, 4 MeOH, 1 NH_4OH. The resulting oil was taken up in methanol which had previously

been treated with 17.5 µl of acetyl chloride. The solution was evaporated in vacuo and the dihydrochloride salt of the desired product was obtained by recrystallization from methanol – ether; 33 mg (47 %). Mp 253 – 255°C; MS, APCI *m/e* 394 (p+1).

Preparation 6

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was placed 87 mg (2.17 mmol) of 60% sodium hydride in mineral oil and 15 ml of dimethylformaminde (DMF). The mixture was cooled to 0°C and was treated with 350 mg (1.97 mmol) of 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (Preparation 2) in the minimum amount of DMF. The reaction mixture was stirred for 0.5 hours at 0°C and was then treated with 226 mg (1.97 mmol) mesyl chloride. The mixture was slowly allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was quenched by the addition of 30 ml of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the mixture was extracted with methylene chloride (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude oil was purified by silica gel chromatography eluting with 1/1 ethyl acetate / hexane to afford a light yellow oil in 35 % yield (177 mg). Mass spectrum APCI m/e 256 (p+1).

Preparation 7

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 180 mg (1.35 mmol) aluminum chloride and 10 ml of methylene chloride. The mixture was stirred at ambient temperature for 0.25 hour and then cooled to 0°C followed by the addition of 177 mg (0.69 mmol) 1-methanesulfonyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then treated with 171 µl (1.89 mmol) of α,α-dichloromethyl methyl ether before allowing the reaction to slowly warm to room temperature over 16 hours. The reaction mixture was quenched with 30 ml of 2M HCl and extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The combined organics were then washed with saturated aqueous bicarbonate solution and brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with 95/5 methylene chloride/methanol to afford an off white solid in 66 % yield (130 mg). Mass spectrum APCI m/e 284 (p+1).

Example 3

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1 and 2: 81 mg (0.46 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 130 mg (0.46 mmole) 1-Methanesulfonyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above

named product as the hydrochloride in 6 % overall yield (12.5 mg). Mp 237-241°C MS, APCI m/e 444 (p+1).

Preparation 8

4-Methoxy-N-methylacetanilide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 1.0 gm (6.05 mmol) 4-methoxyacetanilide and 20 ml of THF. The solution was cooled to 0°C and was treated with a 1M solution of 680 mg (6.05 mmol) potassium t-butoxide (K-O-t-Bu) in tetrahydrofuran (THF) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was treated with 570 µl (6.05 mmol) dimethyl sulfate by dropwise addition followed by slow warming to ambient temperature over 16 hours. During this time the clear reaction mixture became a cloudy mixture. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was triturated with petroleum ether and the resulting solid was removed as it was determined to be unreacted starting material. The mother liquor was concentrated to an oil 780 mg (72 %) to afford the above named product. Mass spectrum APCI m/e 180 (p+1).

Preparation 9

3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 10 ml of anhydrous THF followed by 390 µl (2.79 mmol) diisopropyl amine. The solution was cooled to –78°C followed by the dropwise addition of 1.1 ml (2.79 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium in hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to – 50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.5 gm (2.79 mmol) 4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1 hour at –78°C. Acetone (205 µl (2.79 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 1 hour. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform ($CHCl_3$) (3x30ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 1/1 to afford 375 mg (57 %) of the desire product. Mass spectrum APCI m/e 238 (p+1).

Preparation 10

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.2 gm (0.84 mmol) 3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 150°C for 15 minutes. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (2x20 ml). The combined organics were

washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed 158 mg (85 %) and was identified as the desire product. Mass spectrum APCI m/e 220 (p+1).

Preparation 11

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 89 mg (66 mmol) aluminum chloride and 5 ml of methylene chloride ($CHCl_2$). The mixture was stirred at ambient temperature for 0.25 hour and then cooled to 0°C followed by the addition of 75 mg (0.34 mmol) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then treated with 84 µl (0.93 mmol) of α,α-dichloromethyl methyl ether before allowing the reaction to slowly warm to room temperature over 16 hours. The reaction mixture was quenched with 30 ml of 2M HCl and extracted with ethyl acetate (3x30ml). The combined organics were then washed with saturated aqueous bicarbonate solution and brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with 1:1 ethyl acetate/hexane to afford two products. The more polar material was identified as the desired product: Mass spectrum APCI m/e 248 (p+1). The less polar product was identified as 7-Dichloromethyl-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (Mass spectrum APCI m/e 302 (p+1)) from which the desire product was isolated after a brief stirring in pH 7 phosphate buffer. Total yield 56 mg (66%).

Preparation 12

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 83 mg (0.38 mmol) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 53 mg (0.38 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched with 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (3x30ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue (64 mg; 68 %) was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 248 (p+1).

Example 4

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 86 mg (0.49 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 120mg (0.49 mmole) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 29 % overall yield (68 mg). Mp > 280°C MS, APCI m/e 408 (p+1).

Preparation 13

2-Fluoro-4-methoxy-N-methylacetanilide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 4 gm (24.46 mmol) 2-fluoro-4-hydroxyaniline and 200 ml of methylene chloride. The solution was treated with 10.25 ml (73.39 mmol) triethyl amine and 4.62 ml (48.92 mmol) acetic anhydride and was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with methylene chloride (3x30 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate (Na_2SO_4)and evaporated in vacuo to afford an off white solid (4.82 gm) (93%). Mass spectrum APCI m/e 212 (p+1)) 2-fluoro-4-acetoxyacetanilide which was used directly in the next preparation.

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 1.75 gm (8.29 mmol) of the previous product and 100 ml of methanol. The solution was treated with 1.1 gm (8.29 mmol) potassium carbonate and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was filtered and concentrated in vacuo to afford a tacky solid 1.4 gm (100%) which was used directly in the next step.

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 663 mg (16.57mmol) of 60 % sodium hydride in mineral oil and 10 ml of DMF. The mixture was treated with 1.4 gm (8.28 mmol) 2-Fluoro-4-hydroxyacetanilide in a minimum amount of DMF followed by stirring for 1 hour at ambient temperature. The mixture was treated with 1.03 ml (16.57 mmol) methyl iodide and stirred for 16 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was purified on silica gel eluting with a gradient of ethyl acetate/hexane 3/7 to ethyl acetate/hexane 1/1 to afford 510 mg (32 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 198 (p+1).

Preparation 14

3-Hydroxy-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 10 ml of anhydrous THF followed by 360 µl (2.58 mmol) diisopropyl amine. The solution was cooled to –78°C followed by the dropwise addition of 1.03 ml (2.58 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium in hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to –50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.51 gm (2.58 mmol) 2-fluoro-4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1.5 hours at –78°C. Acetone (200 µl (2.58 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 1 hour. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform (3x30ml). The

combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 3/7 to afford 315 mg (48 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 255 (p+1).

Preparation 15

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.11 gm (0.43 mmol) 3-Hydroxy-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 110°C for 1 hour. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed 93 mg. The crude product was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 2/8 to afford 84 mg (82 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 238 (p+1).

Preparation 16

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 74 mg (0.312 mmol) 8-fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 53 mg (0.38 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 16 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched first with water and then 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude product was purified on silica gel eluting with ethyl acetate to afford 43 mg (52 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 266 (p+1).

Example 5

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to a previous examples 1 and 2: 27 mg (0.151 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 40 mg (0.151 mmole) 8-fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 46 % overall yield (35 mg). Mp > 270°C MS, APCI m/e 426 (p+1).

Example 6

6-Methoxy-1-methyl-7-[cis-(2R,3R)(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to a previous examples 1 and 2: 355 mg (2.02 mmole) cis-(2R,3R)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 420 mg (1.92 mmole) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-

1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product as the dihydrochloride in 24% overall yield (210 mg). Mp > 270°C MS, APCI m/e 380 (p+1).

Preparation 17

3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 5 ml of anhydrous THF followed by 230 µl (1.68 mmol) diisopropyl amine. The solution was cooled to –78°C followed by the dropwise addition of 0.67 ml (1.68 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium (nBuLi)in hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to –50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.3 gm (1.68 mmol) 4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1 hour at –78°C. Acetaldehyde (94 µl (1.68 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 16 hours. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate / hexane 1/1 to afford 201 mg (54 %) of the desire product. Mass spectrum APCI m/e 223 (p+1).

Preparation 18

6-Methoxy-1,4,-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.201 gm (0.91 mmol) 3-hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 110°C for 1 hour. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (2x20 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed 110 mg (60 %) and was identified as the desired product. Mass spectrum APCI m/e 206 (p+1).

Preparation 19

6-Methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 110 mg (0.54 mmol) 6-methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 90 mg (0.64 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched first with water and then with 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30 ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue, 72 mg, was purified by silica gel column chromatography eluting with 4/6 ethyl acetate/hexane to afford 50 mg (40 %) of a yellow solid which was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 234 (p+1). Enantiomeric separation was completed on a Chiralpak AD

column eluting with 9/1 hexane/ethanol(EtOH) containing 1% diethylamine. The retention times were 12 minutes and 13.8 minutes respectively.

Example 7

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 30 mg (0.172 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 40 mg (0.172 mmole) 6-methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde were converted to the above named product in 31 % overall yield (21 mg). MS, APCI m/e 394 (p+1). Diastereomeric separation was completed on a Chiralcel OD column eluting with 9/1 hex/EtOH containing 1% diethylamine. The retention times were 14.7 minutes and 16.2 minutes respectively.

Example 8

6-Methoxy-2-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one:

By a procedure similar to previous examples 1and 2: 80 mg (0.456 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 100 mg (0.456 mmole) 6-Methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product in 6 % overall yield (12.5 mg). MS, APCI m/e 379 (p+1).

Preparation 20

6-Methoxy-1-methyl-1H-quinolin-2-one

A solution of 10 gm (63 mmol) 6-methoxyquinoline in 150 ml of acetone was treated with 4.4 ml (70 mmol) of methyl iodide and heated under reflux for 4.5 hours followed by stirring at ambient temperature for 16 hours. The desired product was obtained by filtration of the solution. [14 gm (74%)]. This material was suspended in 360 ml of water and was cooled to 5°C. The mixture was treated with 90 gm (0.273 mol) potassium ferricyanide in a portionwise fashion over 1 hour. This mixture was kept at 5°C for 30 minutes and was then treated over 30 minutes with a solution of 31 gm (0.56 mol) KOH in 65 ml of water which had been previously cooled in an ice bath. The mixture becomes very very thick. Added 250 ml of toluene and heated to 40°C in a water bath for 30 minutes. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted in the same fashion twice more. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to afford 8.2 gm of the desired product . Mass Spectrum APCI m/e 190 (p+1).

Preparation 20A

6-Methoxy-1-methyl-1H-quinolin-2-one

A solution of 50 gm (314.1 mmol) 6-methoxyquinoline in 650 ml of acetone was treated with 21.5 ml (345.5 mmol) of methyl iodide and heated under reflux for 6 hours followed by stirring at ambient temperature for 16 hours. The desired product was obtained by filtration of the

solution. [81.4 gm (91%)]. This material (285.4 mmol) was suspended in 2000 ml of water and was cooled to 5°C. The mixture was treated with 552.6 gm (1.68 mol) potassium ferricyanide in a portionwise fashion over 1 hour. This mixture was kept at 5°C for 30 minutes and was then treated over 30 minutes with a solution of 191.8 gm (3.43 mol) KOH in 400 ml of water which had been previously cooled in an ice bath. The mixture becomes very very thick. Added 250 ml of toluene and heated to 45°C in a water bath for 45 minutes. The reaction mixture was treated with 100 ml of saturated aqueous sodium thiosulfate solution. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted in the same fashion with ethyl acetate twice more. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to afford 48.9 gm of the desired product (91 %). Mass Spectrum APCI m/e 190 (p+1).

Preparation 21

6-Methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

A suspension of 7.0 gm (42.0 mmol) potassium iodide and 4.89 gm (38.0 mmol) trimethylsulfoxonium chloride in 30 ml of DMSO under nitrogen was treated portionwise with 1.69 gm (42.0 mmol) of 60% sodium hydride in mineral oil. The mixture was stirred for one hour and then treated with 2.0 gm (11.0 mmol) 6-Methoxy-1-methyl-1H-quinolin-2-one followed by stirring for 0.5 hours at ambient temperature and 4 days at 90°C. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature before quenching into ice followed by extraction into ether. The ether layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was partitioned between acetonitrile and pentane. The acetonitrile layer was concentrated. The residue was partitioned between 1:1 hexane/ethyl acetate and 50% saturated (sat'd) brine solution. The organic layer was washed with saturated brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to afford 1.6 gm of a mixture of desired product and starting material. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 7/3 hexane/ethyl acetate to afford 972 mg (44%). Mass spectrum APCI m/e 204 (p+1).

Preparation 21A

6-Methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

A suspension of 3.35 gm (15.1 mmol) trimethylsulfoxonium iodide in 10 ml of THF at 0° C under nitrogen was treated portionwise with 5.8 ml (14.6 mmol) of 2.5 M n-hexyllithium in heptane over 30 minutes. The mixture was stirred for 30 minutes at 0° C and then treated with 1.0 gm (5.02 mmol) 6-Methoxy-1-methyl-1H-quinolin-2-one followed by heating under reflux for 1.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature before quenching with 35 ml of water followed by extraction into ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated to afford 1.1 gm of desired product. Mass spectrum APCI m/e 204 (p+1).

Preparation 22

6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 972 mg (4.8 mmol) 6-Methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one, 40 ml of trifluoroacetic acid and 806 mg (5.7 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched in 200 ml ice and then treated with solid sodium carbonate until pH 9 was reached. The aqueous phase was extracted with chloroform (3x30ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was taken up in ethyl acetate whereupon crystals formed. Four crops totaling 373 mg were obtained. The mother liquors were purified by silica gel column chromatography eluting with 1/1 ethyl acetate / hexane to afford another 98 mg (total yield 42 %) of a white solid which was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 232 (p+1).

Preparation 22A

6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 935 mg (4.6 mmol) 6-Methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one, and 40 ml of methylene chloride. The solution was cooled to 0°C and 46.1 ml (46.1 mmol) of 1.0 M titanium tetrachloride was added. Dichloromethylmethylether (2.09 ml (23.05 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched in 100 ml ice / 1N HCl. The aqueous phase was extracted with chloroform (3x30ml). The combined organics were then washed with saturated bicarbonate solution and then brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was taken up in ethyl acetate whereupon crystals formed. Four crops totaling 902 mg were obtained. Mass spectrum APCI m/e 232 (p+1).

Preparation 22B

Separation of enantiomers: 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde

To a flame dried round bottomed flask under nitrogen atmosphere was introduced 7.5 gm (32.5 mmol) 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]-naphthalene-5-carbaldehyde and 150 ml methanol. The solution was treated with a catalytic amount of toluenesulfonic acid and 4.26 ml (38.9 mmol) trimetylorthoformate. The reaction was stirred for 1.5 hours and was then treated with a small amount of solid sodium bicarbonate. The reaction mixture was diluted with chloroform that had been passed through

a plug of neutral or basic alumina and filtered to clarify the solution. The filtrate was concentrated in vacuo to afford 8.0 gm. The acetal was separated by chiral HPLC chromatography on a Chiralpak AS 10cm X 50cm column eluting with 60:40 / heptane: ethanol at a flow rate of 200 ml/min. The desired isomer (4.13 gm) had a retention time of 4.5 min and was estimated to be 100% ee. This material was taken up in 100 chloroform and 5 drops of 1N HCl. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours and then dried over sodium sulfate. The solvent was removed in vacuo to afford 3.6 gm of the aldehyde as a single enantiomer.

Example 9

6-Methoxy-3-methyl-5-[(-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 331 mg (1.88 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 443 mg (1.92 mmole) 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde were combined in 100 ml of toluene and heated under reflux for 4 hours over a Dean –Stark trap. The crude imine (MS APCI m/e = 390 p+1) solution was evaporated in vacuo and redissolved in 100 ml dichloroethane. The solution was treated with 528 mg (2.49 mmol) sodium triacetoxyborohydride and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. The product dissolved in dichloroethane (MS, APCI m/e 392 (p+1) was treated with 392 µl (2.8 mmol) triethylamine and 541 mg (2.48 mmol) t-boc carbonate and the reaction mixture was stirred for 24 hours at ambient temperature. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. After evaporation, the crude residue was chromatographed on silica gel eluting with 98/2/1 methylene chloride, methanol, (CH_3OH), ammonium hydroxide (NH_4OH) to afford 780 mg of the desired product with protection of the N-1 nitrogen with the tertiary butoxycarbonyl group (t-BOC) in 84 % yield (MS, APCI m/e 492 (p+1). Diastereomeric separation was completed on a Chirlpak AD column eluting with 8/2 hex/IPA. The retention times were 7.0 minutes and 10.8 minutes respectively. Removal of the t-BOC protecting group was achieved by exposure of each substrate to ten molar equivalents of trifluoroacetic acid in dichloroethane at 65°C for 5 hours followed by washing with saturated carbonate solution and brine. Chromatography on silica gel eluting with 95:5 methylene chloride : methanol containing ammonium hydroxide afforded the above titled products in 62 and 86 % yields. (MS, APCI m/e 392 (p+1).

Example 9A

6-Methoxy-3-methyl-5-[(-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 331 mg (1.88 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 443 mg (1.92 mmole) enantiomerically pure 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde were combined in 100 ml of toluene and heated under reflux for 4 hours over a Dean –Stark trap. The crude imine (MS APCI m/e = 390 p+1) solution was evaporated in vacuo and redissolved in 100 ml dichloroethane. The solution was treated with 528 mg (2.49 mmol) sodium triacetoxyborohydride and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. Chromatography on silica gel eluting with 95:5 methylene chloride : methanol containing ammonium hydroxide afforded the above titled product (550 mg) in 75 % yield. (MS, APCI m/e 392 (p+1).

Example 10

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-1-trifluoroacetyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 313 mg (0.825 mmol) of 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-yl-amino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one in CH_2Cl_2 at room temperature was added rapidly dropwise 208 mg (0.99 mmol) of trifluoroacetic anhydride. After 5 minutes, the mixture was partitioned between water (5 mL) and $CHCl_3$ (5 mL). The organic layer was washed with 5 mL satd sodium biocarbonate ($NaHCO_3$), dried via filtration through a plug of cotton, and concentrated. The residue was chromatographed (10:90 EtOAc/hexanes) to give 250 mg (89%) of the title compound as the free amine, a colorless oil. ^1H NMR (major rotomer, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 6.8, 2 H), 7.20-7.40 (m, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.00 (d, J = 5.6, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.19 (dt, J = 2.4, 14.4, 1 H), 3.19 (dt, J = 2.4, 14.4, 1 H), 3.06-3.12 (m, 1 H), 2.80-2.86 (m, 2 H), 2.57-2.62 (m, 2 H), 1.60-2.10 (comp, 5 H). The residue was dissolved in methanol (4 mL) and treated with 3.3 mL of a 0.5 M solution of HCl in methanol. Concentration in vacuo gave the hydrochloride salt as a white powder (mp 222-224 °(dec)); mass spectrum m/e calcd. for M+H = 476.2. Found 476.4.

Preparation 23

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To a stirred ice cold suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 3.9 g, 98.1 mmol) in 50 mL of dry DMF was added solid 6-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (4.00 g, 24.5 mmol) portionwise over 10 minutes. To the resultant gray mixture was added dropwise MeI (2.68 g, 98.1 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred for 45 minutes, and then was cooled back to 0 °C and quenched with 90 mL of water. The mixture

was extracted with an ethyl acetate (EtOAc)/toluene mixture (2:1), and the extracts were dried with magnesium sulfate ($MgSO_4$), treated with activated charcoal, filtered and concentrated to give a red syrup. Silica gel chromatography (1:10 EtOAc/hexanes) gave 4.16 g (83%) of the title compound as a white solid (mp 67-69°C). Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 234.1. Found 234.2.

Preparation 24

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde.

To a stirred ice-cold solution of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.0 g, 4.87 mmol) in 30 mL of CH_2Cl_2 was added $TiCl_4$ (4.80 mL, 43.8 mmol) followed by α,α-dichloromethyl methyl ether (1.98 mL, 21.9 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature and was then quenched with 20 mL of water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and the combined organic portions were washed successively with satd $NaHCO_3$, brine and water, dried with Na_2SO_4, and concentrated. The crude product was recrystallized from isopropanol/isopropyl ether to give 680 mg (60%) of a white solid (mp 192-194°C). A second crop afforded an additional 213 mg for a total yield of 78%.

Preparation 24A

(2S, 3S)- 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (936 mg, 4.0 mmol) in 50 mL of toluene was added (2S, 3S)-2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (1.0 g, 4.0 mmol) and 3 mL of methanol. The solution was heated to reflux with azeotropic water removal for 48 h. The solution was then concentrated and the residue was dissolved in CH_2Cl_2. Sodiumtriacetoxyborohydride (1.0 g, 4.7 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. The mixture was then quenched with satd $NaHCO_3$ and the layers were separated. The aqueous portion was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic portions were washed successively with brine and water and concentrated. Silica gel chromatography (10:1 EtOAc/MeOH) gave 1.27 g (81%) of the title compound as an orange oil. Treatment of the oil with ethereal HCl gave 1.44 g of the dihydrochloride salt as an off-white solid.

Preparation 25

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (1.00 g, 5.23 mmol) in 30 mL of THF at room temperature was added KHMDS (0.5 M in toluene; 22.0 mL, 10.9 mmol). After 15 minutes, methyl iodide (1.55 g, 10.9 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The KHMDS/MeI addition was repeated in the morning, and after stirring for several hours the mixture was quenched with water and extracted twice with ethyl acetate. The extracts were washed successively with water and brine, dried over sodium sulfate and

concentrated. Silica gel chromatography (3:1 hexanes/EtOAc) gave 356 mg (31%) of the title compound as a yellow oil.

Preparation 26

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde..

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (350 mg, 1.50 mmol) in 20 mL of CH_2Cl_2 was added $TiCl_4$ (1.0 M in CH_2Cl_2; 15 mL, 15 mmol) and α,α-dichloromethyl methyl ether (862 mg, 7.5 mmol). After stirring at room temperature overnight, the reaction was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed successively with satd $NaHCO_3$, water, and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (1:1 hexanes/EtOAc) provided 162 mg (43%) of a colorless oil.

[EXAMPLE 11 DELETED]

Example 12

(2S, 3S)-6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (150 mg, 0.6 mmol) in 15 mL of toluene and 2 mL of MeOH was added triethylamine (134 mg, 1.32 mmol) and (2S, 3S)-3-amino-2-phenylpiperidine dihydrochloride (150 mg, 0.60 mmol). After heating at reflux for 24 hours and concentrating, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and treated with sodium triacetoxyborohydride (200 mg). The reaction was stirred at room temperature overnight and quenched with satd $NaHCO_3$. The aqueous portion was extracted with CH_2Cl_2, and the combined organic phases were washed with water and brine, dried over $NaHCO_3$ and concentrated. Silica gel chromatography (90:9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 52 mg (23%) of a colorless oil. Treatment with excess ethereal HCl and concentration gave 67 mg of the dihydrochloride salt as a white solid.

Example 13

5-[((2S, 3S)-1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[((2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one (102 mg, 0.260 mmol) in 3 mL of CH_3CN was added triethylamine (108 mg, 1.04 mmol) and isopropyliodide (87 mg, 0.52 mmol). The mixture was heated to 60°C overnight, and then was diluted with CH_2Cl_2 and washed with satd $NaHCO_3$. The organic portion was dried over $MgSO_4$, concentrated and chromatographed (5:95 MeOH/EtOAc) to give a pale yellow oil. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 436.3. Found 436.3. Concentration from excess HCl in ether gave the dihydrochloride salt as a white solid.

Example 14

5-[((2S, 3S)-1-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[((2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one (102 mg, 0.26 mmol) and triethylamine (150 mg, 1.04 mmol) in 3 mL of acetonitrile was added methyl iodide. The solution was stirred for 48 h, and was then partitioned between satd $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2. The organic portion was washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated. Chromatography (5:95 MeOH/EtOAc) gave the tle compound as a pale yellow oil. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 408.2. Found 408.2. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo [mp >250°C (dec)].

Example 15

(2S, 3S)-6-Methoxy-1-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To a slurry of added (2S, 3S)-2-Phenyl-piperidin-3-ylamine dimalonate (1.26 g, 2.6 mmol) and 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde in 15 mL CH_2Cl_2 was added sodium triacetoxyborohydride (1.01 g, 4.8 mmol) in one portion. After 30 minutes the mixture was diluted with 10 mL of water and then basified with 3 N NaOH to a pH of ca. 11. The layers were separated and the aqueous portion was extracted once with CH_2Cl_2. The combined organic material was washed successively with 1 N NaOH and water, and was then dried with Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (90:9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 127 mg (14%) of the title compound as a white solid. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 366.2. Found 366.0. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo.

[EXAMPLE 16 DELETED]

Example 17

(3S)- and (3R)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[((2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]1,3-dihydro-indol-2-one

(A mixture of two diastereomers.) To (+/-)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (220 mg, 1.0 mmol) and (2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamine dihydrochloride (249 mg, 1.0 mmol) in toluene (20 mL) and methanol (2 mL) was added triethylamine (222 mg, 2.2 mmol). The solution was heated to reflux with azeotropic water removeal for 72 hours. The resultant mixture was concentrated, and the residue was suspended in 10 mL of CH_2Cl_2. Sodium triacetoxyborohydride (1.8 mmol, 1.8 mL of a 1 M solution in CH_2Cl_2) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was then quenched with saturated $NaHCO_3$ and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic material was washed with brine, dried over $NaHCO_3$ and

concentrated. Silica gel chromatography (90:9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 109 mg (29%) of a 1:1 mixture of title compounds as a pale yellow oil. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo.

Example 18

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[[(2S, 3S)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To (2S, 3S)- 5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one and N'-(2-Chloro-1-imino-ethyl)-hydrazinecarboxylic acid methyl ester in 5 mL of DMF was added K_2CO_3 (280 mg, 2.0 mmol). The mixture was heated to 70°C for 18 h, and then the temperature was raised to 140°C to achieve ring closure. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The aqueous layer was extracted with an additional portion of EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (EtOAc/MeOH gave 27 mg (9%) of an off-white solid [mp >250°C (dec)]. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 491.5. Found 491.5.

Example 19

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Similarly prepared:

NMR ($CDCl_3$) δ 1.50 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.4-7.8 (br s, 2H). Mass spectrum: M/e = 477.1 (p + 1). TLC (10/1 $CHCl_3/CH_3OH$ Rf = 0.7.

Preparation 27

(+/-)-3-(3-Bromo-butyl)-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one

To diethylamine (4.32 g, 59.0 mmol) in 22 mL of THF at 0°C was added nBuLi (2.5 M in hexanes; 50.8 mmol, 20.2 mL). After 15 minutes the solution was added via cannula to a -50°C solution of 1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one (11.0 g, 42.2 mmol) in 110 mL of THF. After stirring for 20 minutes, 1,3-dibromobutane was added and the solution was stirred for 1 hour. Saturated aqueous NH_4Cl was added and the mixture was warmed to room temperature and extracted once with ether. The extract was dried with $MgSO_4$, concentrated and chromatographed (9:1 hexanes/EtOAc) to give 11.4 g (68%) of the title compound as a pale yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ comp, 10 H), 4.21 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 1.80-2.10 (comp, 4H), 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.18 (s, 3 H), -0.22 (s, 3 H); Mass spectrum m/e calcd for M+H = 396.2. Found 396.0 (base), 316.

Preparation 28

(2R, 5R)-, (2R, 5S), (2S, 5R)- and (2S, 5S)- 2-(Amino-phenyl-methyl)-5-bromo-hexanoic acid methyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) 3-(3-Bromo-butyl)-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one was refluxed in 75 mL of 5% sulfuric acid in methanol for 24 hours. The acid was neutralized with solid $NaHCO_3$ and the mixture was concentrated in vacuo to give 2.6 g of the title compound as a pale yellow oil which was used in the next step without purification.

Preparation 29

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-3-carboxylic acid methyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) To 2-(amino-phenyl-methyl)-5-bromo-hexanoic acid methyl ester in DMF was added NaI and $NaHCO_3$. The resultant mixture was stirred in DMF at 100°C for 1 hour, and then was cooled to room temperature and partitioned between ether and water. The organic layer was washed with brine, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (97:3 $CHCl_3$/MeOH) gave 1.63 g (90%) of the the product as an inseparable mixture of two diastereomers. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.32 (comp, 10 H, both diastereomers), 4.47 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.02-3.08 (m, 1 H), 2.92-2.99 (m, 1 H), 2.75-2.85 (comp, 2 H), 2.0-2.2 (comp, 2 H), 1.80-2.00 (comp, 3 H), 1.40-1.60 (comp, 2 H), 1.20-1.30 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 234.1. Found 234.2.

Preparation 30

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 3-methyl ester

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) To 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-3-carboxylic acid methyl ester (1.63 g, 7.0 mmol) in 20 mL of 10% aqueous $NaHCO_3$ at 0°C was added benzylchloroformate (1.25 g, 7.35 mmol). The mixture was stirred for 45 minutes at 0°C, and was then warmed to room temperature and stirred for an additional 30 minutes. The mixture was partitioned with ether, and the organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography (9:1 hexanes/EtOAc) gave 1.62 g (63%) of the title compound as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.1-7.4 (comp, 20 H, both diastereomers), 6.1 (br, 1 H, minor diastereomer), 5.74 (d, J = 3.6, 1 H, major diastereomer), 5.05-5.26 (comp, 8 H, both diastereomers), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, major diastereomer), 4.57 (m, 1 H, minor diastereomer), 4.10-4.20 (m, 2 H, major diastereomer), 3.70 (s, 3 H, major diastereomer), 3.59 (s, 3 H, major diastereomer), 3.29 (app dt, J = 4.5, 9.4 Hz, 1 H, major diastereomer), 2.85 (m, 1 H, minor diastereomer), 2.27 (app dq, J = 4.1, 13.7

Hz, minor diastereomer), 1.85-2.15 (comp, 4 H, both diastereomers), 1.55-1.80 (comp, 3 H, both diastereomers), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, major diastereomer), 0.37 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, minor diastereomer); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 172.8, 140.0, 136.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.4, 67.5, 66.9, 65.3, 56.4, 52.0, 47.5, 46.6, 44.3, 42.6, 30.2, 25.6, 22.1, 19.8, 17.2, 16.0; mass spectrum m/e calcd. for M+H = 368.2. Found 368.2, 324.2 (base).

Preparation 31

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 3-Carbamoyl-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.). To ammonium chloride (1.18 g, 22.1 mmol) in 20 mL of benzene at 0°C was added trimethylaluminum (22.1 mmol, 11.0 mL of a 2.0 M solution in toluene) The resultant mixture was stirred for 30 minutes at 0°C, and warmed to room temperature for an additional 30 minutes. To the mixture was then added 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 3-methyl ester as a solution in 20 mL of benzene, and the resultant mixture was heated to reflux for 6 hours. The reaction was then cooled to 0°C and quenched carefully with 10 mL of 1 M HCl. The mixture was stirred for 30 minutes, filtered through celite, and the filter pad was rinsed with CH_2Cl_2. The filtrate was concentrated and the residue was dissolved in EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography ($CHCl_3$ to eluted nonpolar material followed by 95:5 $CHCl_3$/MeOH to elute the product) gave 560 mg (38%) of a mixture of the title compounds as a white foam. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10-7.42 (comp, 20 H, both diastereomers), 5.99 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.68-5.90 (br, 2 H, both diastereomers), 5.67 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 5.00-5.26 (comp, 4 H, both diastereomers), 4.53 (m, 1 H), 4.17 (br, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.28 (app dq, J = 4.1, 13.2 Hz, 1 H), 1.9-2.08 (m, 2 H), 1.50-1.90 (comp, 5 H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.68 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 174.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.2, 127.1, 126.7, 67.6, 67.1, 56.9, 52.8, 47.4, 46.6, 30.2, 25.5, 22.3, 19.8, 16.3; Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 353.2. Found 353.0, 309.1, 219.0 (base).

Preparation 32

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 3-Amino-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) 3-Carbamoyl-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (525 mg, 1.49 mmol) and lead (IV) acetate (2.18 g, 4.92 mmol) were refluxed in tert-butyl alcohol for 19 h. The reaction mixture was poured into a mixture of ice cold 1 M HCL and EtOAc and stirred for 45 minutes. The mixture was then filtered through celite and the organic layer was washed with satd $NaHCO_3$, dried with $MgSO_4$ and concentrated to give 598 mg of a yellow solid. The solid was dissolved in

$CHCl_3$ and 2M HCl in ether and was then stirred for 2 hours. The mixture was concentrated and the residue was partitioned between $CHCl_3$ and saturated $NaHCO_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (3:1 EtOAc/hexanes) gave 169 mg (35%) of a mixture of the title compounds as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.1-7.6 (comp, 20 H, both diastereomers), 5.36 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.90-5.19 (comp, 5 H), 4.40-4.50 (m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 3.58-3.61 (m, 1 H), 3.19-3.22 (m, 1 H) 2.20-2.30 (m, 1 H), 1.80-2.10 (comp, 3 H, both diastereomers), 1.60-1.75 (m, 2 H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (100 MHz) δ 156.0, 155.7, 139.8, 139.0, 136.7, 136.7, 129.4, 128.4, 128.2, 128.1, 128.07, 127.9, 127.83, 127.81, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 127.0, 77.4, 77.2, 76.9, 67.2, 66.7, 62.2, 59.2, 51.4, 47.7, 46.5, 46.0, 29.8, 25.4, 25.3, 24.0, 23.2, 21.1.

Preparation 33

3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

To 3-Amino-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester and 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde in 5 mL of methanol was added $NaBH_3CN$ (3.13 mmol, 3.13 mL of a 1.0 M solution in THF) and 250 µl of acetic acid. The mixture was heated to 50°C for 3 days. The mixture was diluted with CH_2Cl_2, washed with saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography (1:1 hexanes/EtOAc) gave 315 mg a white solid consisting of an inseparable mixture of the title compound and the reduced aldehyde. The mixture was used in the next step without further purification.

Examples 20-23

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2R, 3R, 6R,)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S, 6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S, 6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, and 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2R, 3R, 6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (275 mg, 0.52 mmol) and 10% Pd-C (25 mg) in 10 mL of EtOH was added ammonium formate (164 mg, 2.60 mmol). The mixture was refluxed for 2 hours, and was then cooled to room temperature and filtered through celite. The filtrate was concentrated and the residue was chromatographed (9:1:0.05 EtOAc/MeOH/satdNH_4OH) to give 48 mg (23%) of the 2,5-cis isomer, and 88 mg (43%) of the 2,5-trans isomer of the title compounds as racemates. Chiral resolution of each sample by HPLC (chiralcel OD 2.1 cm x 25 cm column, 90:10:0.025 hexanes/isopropanol/diethylamine)

gave 4.3 mg of the (2S, 3S, 6R)-isomer, 20 mg of the (2S, 3S, 6S)-isomer, 25 mg of the (2R, 3R, 6R)-isomer, and 4.0 mg of the (2R, 3R, 6S,)-isomer.

(2R, 3R, 6R)- and (2S, 3S, 6S)-enantiomers: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.2-7.4 (comp, 5 H), 6.64 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.23 (d, 1 H, J = 3.2 Hz), 3.62 (d, 1 H, J = 13.8 Hz), 3.49 (s, 3 H), 3.45 (d, 1 H, J = 13.8 Hz), 3.36-3.40 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 2.78 (m 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.01-2.09 (m, 1 H), 1.81-1.90 (m, 2 H), 1.64-1.80 (m, 2 H), 1.20-1.24 (m, 1 H), 1.17 (d, 3 H, J = 6.8 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz) δ 170.0, 153.0, 142.6, 133.5, 128.2, 127.3, 126.7, 125.3, 116.3, 109.9, 57.0, 55.5, 55.4, 46.8, 46.1, 31.8, 29.6, 26.2, 25.5, 24.0, 19.0.

(2S, 3S, 6R)- and (2R, 3R, 6S)-enantiomers: ^{13}C NMR (100 MHz) δ 170.0, 153.0, 142.7, 133.4, 128.1, 127.3, 126.6, 125.1, 116.2, 125.1, 116.2, 109.8, 64.5, 55.4, 54.4, 53.4, 45.8, 31.8, 29.6, 28.3, 28.2, 25.5, 22.9; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.32 (m, 7 H), 6.62 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.60 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.48 s, 3 H), 3.38 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.70-2.83 (comp, 4 H), 2.50-2.60 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 1.7 (br, 2H), 1.58 (m, 1 H), 1.40-1.53 (comp, 2 H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

Example 24 (procedure A)

(2S, 3S)-6-Methoxy-1-methyl-7-{[1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 6-Methoxy-1-methyl-7-{(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (100 mg, 0.26 mmol), 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde (116 mg, 1.06 mmol), and 5 drops acetic acid in 2 mL of methanol at room temperature was added 1.58 mL (1.58 mmol) of 1.0 M sodium cyanoborohydride in THF. The resultant mixture was stirred for 1 hour at room temperature and then at 50°C for 3 days. The reaction was then diluted with methylene chloride and washed 1X with sat'd. $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chroatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 83 mg (66%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.05 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 474.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35-1.45 (m, 2H), 1.85-1.95 (bd, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.99-2.15 (m, 2H), 2.45-2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62-2.65 (bs, 1H), 2.70-2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90-2.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.00-3.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.60-3.65 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.4, 20.1, 25.5, 27.4, 29.6, 31.8, 45.3, 50.3, 53.7, 55.5, 56.2, 71.8, 109.8, 116.1, 125.2, 127.1, 128.2, 128.8, 133.2, 133.4, 141.2, 152.9, 170.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 225–229 °C).

Example 25

7-{[1-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)- (2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

This compound was prepared according to Procedure A, substituting 4(5)-imidazolecarboxaldehyde for 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 65 mg (54%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.10 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 480.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40-1.50 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.99-2.15 (m, 3H), 2.50-2.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62-2.65 (bs, 1H), 2.70-2.80 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00-3.05 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.60-3.75 (dd, J = 20.1 Hz, 14.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.42 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.0, 25.5, 27.2, 29.6, 31.7, 45.7, 51.9, 53.8, 55.4, 56.3, 109.9, 116.3, 125.8, 126.2, 127.1, 128.3, 128.6, 133.8, 134.8, 141.0, 153.0, 170.1. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Preparation 34

3,5-Dimethyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde and 1,5-Dimethyl-1H-imidazole-4-carbaldehyde.

To 5-Methyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde (5.00 g, 45.4 mmol) in 50 mL of THF was added DBU (6.91 g, 45.4 mmol) and MeI (6.45 g, 45.4 mmol). The solution was stirred overnight, and then was partitioned between 100 mL of EtOAc and 100 mL of water. The aqueous portion was extracted with 2-butanol (3 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated. Chromatography (1:99 MeOH/$CHCl_3$) gave 1.03 g (23%) of 44015-106-1 (R_f = 0.58, 12:78 MeOH/CH_2Cl_2) and 1.26 g (18%) of 44015-106-2 (R_f = 0.5, 12:78 MeOH/CH_2Cl_2).

Example 26

7-{[1-(1,5-Dimethyl-1H-imidzol-4-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

This compound was prepared according to Procedure A, substituting 1,5-dimethyl-1H-imidazole-4-carbaldehyde; synthesis described above) for 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 90 mg (70%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.09 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 488.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37-1.48 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.22-2.28 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.50-2.53 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.72-2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89-2.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.20-3.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.59-3.62 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 4H), 7.43-7.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 8.1, 20.0, 25.4, 27.5, 29.5, 31.2, 31.7, 44.7, 52.2, 53.6, 55.4, 56.4, 71.9, 109.7, 115.8, 124.7, 126.6, 127.7, 129.0, 133.4, 135.6, 141.6, 152.7, 169.9. The dihydrochloride salt was

prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 27

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

2-Imidazolidinethione (10 g, 97.89 mmol) and methyl iodide (6.70 mL, 107.67 mmol) were stirred in 20 mL of absolute ethanol at reflux for 2 hours. The reaction was cooled and an equal volume of diethyl ether was added. The suspension was filtered to give 22.9 g (96%) of 2-methylsulfanyl-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrogen iodide as an off-white solid that was used in the next reaction. 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (500 mg, 1.32 mmol) and 2-methylsulfanyl-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrogen iodide (402 mg, 1.65 mmol) were stirred in 5 mL of n-propanol at reflux for 2 days. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed 1X with satd. K_2CO_3, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (95:5 ethyl acetate/ methanol) gave 123 mg (21%) of the title compound, a pale yellow oil. R_f = 0.12 (9:1 ethyl acetate/methanol). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67-0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36-1.49 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 3H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.51-2.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.73-2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.34-3.38 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.60-3.64 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.15-7.32 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.8, 19.3, 20.3, 25.4, 27.5, 29.5, 31.7, 45.1, 53.4, 55.4, 56.2, 57.9, 72.1, 109.7, 115.9, 124.8, 126.5, 127.7, 128.7, 133.3, 141.7, 152.8, 169.9. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 28

7-[(2S, 3S)-(1-Benzooxazol-2-yl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride (50 mg, 0.11 mmol), freshly ground potassium carbonate (61 mg, 0.44 mmol), and catalytic KI in 3 mL of 1,4-dioxane was added 2-chlorobenzoxazole (126 mg, 0.11 mmol). After heating at reflux for 5 days, the reaction was cooled and partitioned between ethyl acetate and water. The organic portion was separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (99:1 chloroform/methanol followed by 3:1 ethyl acetate/hexane) gave 31 mg (56%) of the title compound as a light brown oil. MS $(M+H)^+$ = 497.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.75-1.85 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 3H), 2.55-2.60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.80-2.85 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30-3.40 (t, J = 13 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.82-3.92 (q, J = 13.5 Hz, 2H), 4.16-4.21 (dd, J = 13 Hz, 3.8 Hz, 1H), 5.74-5.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (s,

1H), 6.95-6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18-7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.68-7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.2, 25.5, 26.8, 29.6, 31.7, 41.4, 46.0, 55.5, 56.9, 58.5, 108.5, 110.2, 116.0, 116.4, 120.3, 123.8, 125.7, 126.8, 127.5, 128.3, 129.3, 133.7, 137.7, 143.2, 148.5, 152.9, 162.3, 169.9. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 181-183 °C).

Example 29

6-Methoxy-1-methyl-7-{[1-((2S)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To of (S)-(+)-5-(Hydroxymethyl)-2-pyrrolidinone (1.0 g 8.69 mmol) and triethylamine (1.21 ml, 8.69 mmol) in 50 mL of methylene chloride was added 1.66 g (8.69 mmol) of p-toluenesulfonyl chloride. The resultant solution was stirred at room temperature for 3 days. The organic solution was washed 1X with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (95:5 ethyl acetate/methanol) gave 1.65g (71%) of toluene-4-sulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester as a white powder that was used in the next step. R_f = 0.29 (95:5 ethyl acetate/methanol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65-1.80 (m, 1H), 2.15-2.35 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 6.53 (bs, 1H), 7.30-7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74-7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.7, 22.8, 29.3, 52.6, 72.0, 127.9, 130.1, 132.4, 145.4, 178.0. To 150 mg (0.40 mmol) of 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, potassium carbonate (55 mg, 0.40 mmol), and catalytic KI in 4 mL of DMF was added toluene-4-sulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester (107 mg, 0.40 mmol). The suspension was heated to 60°C for 16 hours. The reaction was diluted with methylene chloride and washed 3X with water, 2X with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (85:15 ethyl acetate/methanol) gave 19 mg (10%) of the title compound , a white foam. R_f = 0.10 (85:15 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30-1.60 (m, 3H), 1.78-1.82 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 1H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.50-2.52 (dd, J = 12.6, 11.0 Hz, 1H), 2.54-2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (bs, 1H), 2.76-2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.30 (bs, 1H), 3.37-3.40 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.62-3.66 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.50-6.55 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.1, 25.0, 25.5, 27.3, 29.6, 29.9, 31.8, 45.6, 50.8, 53.7, 55.5, 56.3, 61.1, 72.4, 109.9, 116.28, 127.1, 128.3, 128.9, 133.6, 140.6, 152.9, 170.0, 177.5. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 203-207 °C).

Example 30

6-Methoxy-1-methyl-7-{[1-((2R)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

To 1.0g (8.69mmol) of (R)-(-)-5-(Hydroxymethyl)-2-pyrrolidinone and triethylamine (2.42 ml, 17.37 mmol) in 80mL of methylene chloride at 0°C was added 1.01 mL (13.03 mmol) of methanesulfonyl chloride. The resultant solution was stirred at 0°C for 1 hour. The solvent was removed. Silica gel chromatography using (10:1 ethyl acetate/methanol) gave 1.54g (92%) of methanesulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester as an off-white solid that was used in the next step. R_f = 0.21 (10:1 ethyl acetate/methanol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.82-1.88 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.05-4.09 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz 1H), 4.22-4.25 (dd, J = 9.1, 3.7 Hz 1H), 6.96 (bs, 1H). To 150 mg (0.40 mmol) of 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, potassium carbonate (55 mg, 0.40 mmol), and and catalytic KI in 5 mL of DMF was added methanesulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester (92 mg, 0.47 mmol). The suspension was heated to 70°C for 16 hours. The reaction was diluted with methylene chloride and washed three times with water, twice with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 30 mg (16%) of the title compound , a white foam. R_f = 0.20 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45-1.60 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 5H), 2.18-2.30 (m, 3H), 2.36-2.41 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.53-2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75-2.80 (m, 3H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 6.08 (bs, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.2, 25.3, 25.5, 27.0, 29.7, 31.8, 45.3, 52.5, 55.5, 56.2, 61.5, 72.0, 109.9, 116.1, 127.3, 128.1, 129.4, 133.6, 140.4, 152.9, 170.0, 178.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 31

7-[(2S, 3S)-(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (100 mg, 0.26 mmol) and 2-iodopropane (0.058 mL, 0.58 mmol) were stirred in acetonitrile at 60°C for 2 days. The reaction was diluted with methylene chloride, washed once with satd. $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 38 mg (34%) of the title compound , a yellow oil. R_f = 0.08 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 422.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.66-0.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.00-1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.50-1.53 (bd, J = 13.0 Hz, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.22-2.28 (t, J = 11.5 Hz,

1H), 2.53-2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.75-2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.38-3.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.66-3.69 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12.0, 20.3, 21.1, 25.5, 27.7, 29.6, 31.8, 44.1, 45.0, 48.5, 55.5, 56.3, 109.8, 112.8, 116.0, 124.9, 126.7, 127.8, 129.2, 133.5, 141.5, 152.9, 170.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Examples 32 and 33

(3R)- and (3S)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2S, 3S)-(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (a mixture of diastereomers) and (3R)- and (3S)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (a mixture of diastereomers):

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (250 mg, 0.66 mmol) in 10 mL of THF at 0 °C was added KHMDS (0.726 mmol, 1.45 mL of a 0.5 M solution in toluene), and the resultant solution was stirred for 10 minutes. Methyliodide (0.045 mL, 0.726 mmol) was then added, and after stirring 10 minutes the procedure was repeated with an additional portion of the KHMDS solution (0.726 mmol, 1.45 mL) and methyl iodide. (0.045 mL, 0.726 mmol). The resultant solution was stirred for 10 minutes at 0°C and for 1 hour at room temperature. The solution was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic portion was washed once with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave the two title compound mixtures X (two inseparable diastereomers, 36 mg, 13% yield) and Y (two inseparable diastereomers, 60 mg, 22% yield).

X: R_f = 0.26 (9:1 ethyl acetate/methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18-1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.06-2.11 (m, 4H), 2.49-2.62 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.79-2.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.04-3.07 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.36-3.39 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.49-3.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.62-3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.61-6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 15.6, 20.1, 27.3, 29.8, 33.3, 35.5, 45.0, 45.5, 55.4, 56.1, 57.5, 74.0, 109.9, 115.8, 124.4, 126.7, 127.8, 128.6, 133.2, 141.5, 152.8, 172.6; MS $(M+H)^+$ = 408.1

Y: R_f = 0.11 (9:1 ethyl acetate/methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18-1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.42 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.86-2.10 (m, 3H), 2.10-2.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.22-3.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.37-3.41 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.47-3.49 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.60-6.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 15.7, 20.1, 28.2, 29.9, 33.4, 35.5, 46.1, 47.7, 55.2, 64.2, 110.1, 116.1, 124.7, 126.4, 128.1, 133.2, 138.2, 142.5, 153.0, 172.7. The dihydrochloride salt of each compound was

prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration of each gave a white solid.

Example 34

7-[[1-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

Step 1: 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (750 mg, 1.98 mmol) and N-BOC-2-isothiocyanatoethylamine (400 mg, 1.98 mmol) were stirred in 20 mL of benzene at room temperature for 16 hours. The reaction was diluted with diethyl ether and washed 1X with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (6:1 ethyl acetate/hexane) gave 800 mg (70% yield) of [2-({3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-piperidine-1-carbothioyl}-amino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester. R_f = 0.11 (6:1 ethyl acetate/hexane).

Step 2: [2-({3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidine-1-carbothioyl}-amino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (800mg, 1.38 mmol) was stirred in a mixture of 30 mL methylene chloride and 10 mL trifluoroacetic acid at room temperature for 4 hours. The solvent was removed and the residue was partitioned between ethyl acetate and satd. K_2CO_3. The organics were separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-piperidine-1-carbothioic acid (2-amino-ethyl)-amide. R_f = 0.18 (90:10:1 methylene chloride/methanol/satd. aq. NH_4OH).

Step 3: 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidine-1-carbothioic acid (2-amino-ethyl)-amide (660 mg, 1.38 mmol) and mercury (II) oxide (600 mg, 2.75 mmol) were stirred in 30 mL of ethanol at reflux for 4 hours. The black reaction was filtered through Celite and the filtrate was concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 chloroform/methanol) gave 225 mg (37% yield) of the title compound, a yellow oil. R_f = 0.06 (9:1 chloroform/methanol). MS $(M+H)^+$= 448.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.79-2.00 (m, 4H), 2.49-2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80-2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.61 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.75-3.89 (m, 4H), 5.14-5.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.57-7.59 (d, J = 7.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 24.0, 35.5, 26.1, 30.2, 32.6, 44.0, 44.2, 47.1, 56.2, 57.8, 61.6, 61.9, 111.5, 118.1, 127.5, 127.8, 129.5, 129.9, 130.1, 134.6, 137.0, 154.9, 161.3, 172.4. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 35

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-((2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (194 mg, 0.408 mmol) in 5 mL of THF at room temperature was added 18 mg (0.448 mmol) of 60% sodium hydride suspended in mineral oil and stirred for 20 minutes. Methyl iodide (0.028 mL, 0.448 mmol) was then added and stirred for 1 hour 18 mg (0.448 mmol) of 60% sodium hydride suspended in mineral oil was added and stirred overnight. A small amount of water was added and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed twice with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (95:5 ethyl acetate/methanol) as the eluent gave 25 mg (13%) of the title compound, a pale yellow oil. R_f = 0.07 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 491.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42-1.60 (m, 3H), 1.84-1.88 (dd, J = 13.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.01-2.14 (m, 5H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.54-2.57 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.76-2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.21-3.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.32-3.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.36-3.40 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.4, 23.9, 25.5, 27.5, 29.6, 31.8, 45.4, 54.2, 55.5, 56.3, 58.0, 59.9, 72.7, 109.9, 116.0, 127.1, 128.1, 129.0, 133.6, 140.9, 152.8, 170.0, 175.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 36

Preparation of 6-methoxy-1-methyl-7(R) (5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4,5] dec-3-yl)-3,4-dihyrdo-1H-quinolin-2-one

Step 1

Hydroxy –(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester.

To a suspension of 2.0 g (0.0091 m) of 6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinoin-7-carbaldehyde in 200 ml of ethyl acetate was added 15 ml (0.015 m) of a 1N solution of sodium bisulfite. A biphasic solution formed. To this mixture was added a solution of 0.6 g (0.012 m) of sodium cyanide in 10 ml of water. The reaction was stirred four hours at room temperature at which time an additional 0.2 g (0.004 m) of sodium cyanide dissolved in 10 ml of water was added, and the mixture stirred for 18 hours at room temperature. The organic layer was extracted from the water layer, washed with saturated sodium bicarbonate, dried with anhydrous sodium sulfate, and evaporated to yield crude cyanohydrin (87% pure by NMR) as a tan solid. The crude cyanohydrin was stirred in 100 ml of methanol and HCL gas was bubbled into the mixture until a solution formed. This mixture was heated to reflux for 3

hours. The mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was triturated with 25 ml of water and stirred for 30 minutes at room temperature. The mixture was extracted with ethyl acetate; the ethyl acetate was dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on silica using 3/1 methylene chloride/ ethyl acetate as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 1.2 g (48%) of hydroxy-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester as a white amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.51 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.25 (s, 1Hs), 6.66 (s, 1H), 6.87 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 280.0 (p+l). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate) Rf = 0.3.

Step 2

(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-oxo-acetic acid methyl ester.

To a solution of 1.2 g (0.0043 m) of hydroxy-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester dissolved in 40 ml of acetone was added dropwise 1.6 ml of a 2.67 m solution of chromic acid in sulfuric acid/H_2O (Jones reagent). The mixture was stirred for 90 minutes at room temperature. The acetone was decanted from the green precipitate and evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate. The ethyl acetate solution was dried with sodium sulfate and evaporated to yield 1.0 g (84%) of (6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl)-oxo acetic acid as a yellow amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.80 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.40 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 277.9 (p+l). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate) Rf = 0.8.

Step 3

2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester.

A suspension of 3.1 g (0.0087 m) of methyl-triphenylphosphonium bromide in 100 ml of tetrahydrofuran was cooled to –20°C. To this suspension was added dropwise 3.5 ml (0.0087 m) of a 2.5 M solution of n-butyl lithium in tetrahydrofuran. The mixture was slowly warmed to +5°C at which time a yellow solution formed. The mixture was cooled to –20°C and 2.2 g (0.0079 m) of (6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-oxo-acetic acid methyl ester was added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was filtered, and the filtrate evaporated to yield a brown oily residue. This material was chromatographed on 75 grams of silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 1.8 g (83%) of 2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester as an amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.58 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 5.70 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 276 (p+l). TLC (5/1 methylene chloride/ ethyl acetate) Rf = 0.90.

Step 4

trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

A mixture of 3.7 grams (0.018 m) of trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine and 7.8 grams (0.036m) of N-tert-butyloxycarbonyl anhydride was dissolved in 50 ml of methylene chloride. To this solution was added 2.5 ml (0.018 m) of triethylamine and this mixture stirred for 20 hours at room temperature. The reaction mixture was then extracted with 20 ml of water and 20 ml of 2 N HCl. The organic layer was dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on 100 grams of silica using 5/1 hexane/ methylene chloride as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield 2.8 g (51%) trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.45 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.0 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate). Rf = 0.65

Step 5

3-[2-Methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-ethyl]-*cis*-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

A mixture of 2.2 grams (0.0072 m) of trans-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 1.8 grams (0.0065 m) of 2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester were combined in 20 ml of tetrahydrofuran. To this was added 0.2 ml (0.0014 m) of 1,8-diazebicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU) and the mixture refluxed for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was dissolved in 40 ml of ethyl acetate and washed with 20 ml of 1 N hydrochloride acid. The ethyl acetate solution was dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on 50 grams of silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield 2.9 grams (77%) of 3-[2-methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-ethyl]-cis-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert butyl ester as a diastereomeric mixture of an amorphous solid. TLC (3/1 methyl chloride/ ethyl acetate) Rf = 0.45. Mass spectrum m/e = 582 (p+H), 526 (p-56), 482 (p-100).

Step 6

3-[3(R,S)-Hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrachydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(R)-nitro-2(S)-phenyl piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a solution of 2.9 g (0.005 m) of 3-[2-methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-ethyl-cis-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 200 ml of ether was added 0.26 g (0.012 m) of lithium borohydride. A white solid precipitate formed. The mixture was stirred for 18 hours at room temperature. An

additional 0.26 g (0.012 m) of lithium borohydride was added and the mixture stirred an additional 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in 100 ml of a 50/50 ethyl acetate/water mixture and stirred for 0.5 hours. The ethyl acetate layer was then separated from the water layer, dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on 80 grams of silica using 2/1 methylenechloride/ ethyl acetate as the elutant. Two pure products were isolated as amorphous solids. The first product (TLC Rf = 0.41; 1/1 chloroform/ ethyl acetate) was assigned as a diastereomeric mixture of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(R)-nitro-2(S)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester based on x-ray analysis of the final product. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (s, 9H), 1.42-1.6 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.4-2.9 (m, 9H), 3.30 (s, 3H), 3.50-3.90 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.20 (s, 5H). The second product (TLC Rf = 0.32) was assigned as a diastereomeric mixture of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester based on x-ray analysis of the final product. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 4H), 2.4-2.55 (m, 4H), 2.55-3.0 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H).

Step 7

3(S)-Amino [3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ly)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a solution of 0.5 grams (0.0009 m) of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-rhethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 50 ml of ethanol was added approximately 500 mg of Raney nickel and the mixture was hydrogenated at 50 PSI (room temperature) for 18 hours. The mixture was filtered and the solvent evaporated. The residue was dissolved in 20 ml of water/ethyl acetate (50/50) and the pH adjusted to 2.0 with 1N HCl. The ethyl acetate extract was dried and evaporated to yield 0.23 grams of the starting nitro alcohol. The pH of the water layer was adjusted to 8.5 with 1N NaOH and the water extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were combined, dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to yield 0.22 grams of 3(S)-amino [3(R,S)-hydroxy-2-(6-methyoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as an amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.82(t, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H). Mass spectrum: m/e = 524 (p+l). TLC (1/1 methylenechloride/ hexane) Rf = 0.05.

Step 7A:

3 (R)-Amino [3-(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(S)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 5H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H). Mass spectrum m/e = 524.1 (p+l) TLC (1/1 ethyl acetate/ methylene chloride) Rf = 0.1

Step 8

3(R,S)-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester.

A solution of 0.22 g (0.00042 m) of 3(S)-amino[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 15 ml of methylene chloride was cooled to 5°C. To this solution was added 0.08 ml (0.0006 m) of triethylamine and 0.032 ml (0.00042 m) of methanesulfonyl chloride and the reaction mixture was stirred for 15 minutes. The reaction mixture was washed with dilute sodium bicarbonate, the methylene chloride extract dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to yield 0.16 g (75%) of 3(R,S)-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester as a diastereomeric mixture. Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l).

Step 8A:

3(R,S)-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(R)-6(S)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester as a diastereomeric mixture.

Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l).

Separation of 3(S)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester and 3(R)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester.

A 200 mg sample of the diastereomeric mixture prepared in step 8 was chromatographed on a Chiralpak AD (5 cm x 25 cm) column using a 90/10 mixture of hexane/isopropyl alcohol containing 0.1% diethylamine as the elutant. Fraction 1 (90 mg) eluted at 13.7 minutes and was assigned 3(R)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m,2H), 2.85-3.0 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l). Fraction 2 (90 mg) eluted at 21.3 minutes and was assigned as 3(S)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoin-7-yl)5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-sprio [4.5]

decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 5.2 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.58 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e – 506.1 (p+l).

Step 9

6-Methoxy-1-methyl-7(R)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro-[4.5] dec-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

A solution of 100 mg (0.0002 m) of 3(R)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro-[4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester in 10 ml of dioxane was saturated with gaseous hydrochloric acid. The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was triturated with methanol/isopropyl ether to give 28 mg of 6-methoxy-1-methyl-7(R)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza spiro [4.5] dec-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride as a tan solid. Mass spectrum: m/e = 406.0 (p+l). A 10 mg amount of the above hydrochloride salt was dissolved in a small amount of ethyl acetate/water and the pH adjusted to 9.5. The ethyl acetate layer was dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to give 6-methoxy-1-methyl-7(R)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spriо[4.5]dec-3-yl)-3,4-dehydro-1H-quinolin-2-one as the free base. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.2 (m, 13H), 2.55 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 2H).

Example 37

6-methoxy-1-Methyl-7-(S)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] dec-3-yl]-3-4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

Mass Spectrum: m/e = 406.1 (p+l). ^1H NMR (D_6 DMSO) δ 1.8-2.35 (m, 8H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.8 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.6 (s, 3H), 8.0 (s, 2H).

Example 38

6-methoxy-1-Methyl-7(R,S)-(5(R)-6(S)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] dec-3-yl]-3-4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

Mass Spectrum: m/e = 406.1 (p+l). ^1H NMR ($CDCl_3$; free base) δ 1.5-2.1 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.52 (m, 2H).)

Preparation 34:

6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

5.74ml of 1.0M BBr_3/CH_2Cl_2 solution was added to a dry CH_2Cl_2 solution of 6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (500mg, 2.62mmol) under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 2 hours, poured into ice water and extracted with ethyl

acetate (150ml). The combined organic extract was washed with brine,dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield the title compound as a pink solid (392mg, 84%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.52-2.56 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 3.28 (3H,s), 6.62-6.67 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.72 Hz). m/z (APCI⁻) 176 (M-1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 2.51 minutes.

Preparation 35:

1-Methyl-6-(1-phenylsulfanyl-cyclopropoxy)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a dry toluene solution of [1-Iodo-cyclopropylsulfanyl]-benzene (375mg, 1.36mmol) was added 6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg, 1.13mmol) and silver carbonate (312mg, 1.13mmol) under nitrogen and the reaction mixture was heated to 55°C. It took 3 more additions of the reagents to take the reaction to completion. The reaction was cooled to room temperature, filtered to remove the silver iodide and concentrated under vacuum to yield crude material. This was flash chromatographed using 30% ethyl acetate/ hexane to yield the title compound as a viscous oil (64mg, 17% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.33 (2H, m), 1.41-1.43 (2H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 2.83-2.87 (2H, m), 3.31 (3H, s), 6.86-6.98 (4H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 326 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 6.59 minutes.

Preparation 36:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Naphthalene (1.0g, 7.85mmol) was dissolved in THF (7.5ml) under nitrogen and freshly cut lithium metal (54mg, 7.85mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature until a dark green solution of lithium naphthalenide was obtained. This solution was cooled to –78°C, then 1-Methyl-6-(1-phenylsulfanyl-cyclopropoxy)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (170mg, 0.53mmol) in THF was added over 1 minute. The reaction was stirred for 17 minutes and then water and ethyl acetate were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extract was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using 30% ethylacetate/hexane to give the title compound (42mg, 36% yield).

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.72-0.75 (4H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.66-3.70 (1H, m), 6.82-6.92 (3H, m). m/z ($APCI^+$) 218 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.713min.

Preparation 37:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

TFA (1.38ml) solution of hexamethylenetetramine (58mg, 0.42mmol) was heated to 70°C for 1hour under nitrogen. Another TFA (0.69ml) solution of 6-Cyclopropoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (30mg, 0.138mmol) was then added to the above at room temperature and the reaction mixture was heated to 65°C for an overnight. It was then cooled to room temperature, quenched with water and extracted with ethyl acetate (30ml). The combined fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed using 40% ethylacetate/hexane to yield the title compound as a solid (13 mg, 37% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.84-0.87 (4H, m), 2.64-2.267 (2H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.80-3.85 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.39 (1H, s), 10.33 (1H, s). m/z ($APCI^+$) 246 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.454min.

Example 39:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (0.5ml) solution of 6-Cyclopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-carbaldehyde (12.5mg, 0.051mmol) and 2(S)-Phenyl-piperidin-3(S)-ylamine (13.5mg, 0.077mmol) was heated to reflux for 3hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and sodium triacetoxyborohydride (32.4mg, 0.153mmol) was added and left stirring at room temperature for an overnight. The reaction was concentrated and the residue chromatographed using 5% methanol/ methylene chloride to yield the free base of the title compound (9mg, 44%yield). The dihydrochloride salt was made using 1.0M HCl/Et_2O (45μl) to give the title compound. ^1H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 0.66-0.89 (4H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.21-2.23 (1H, m), 2.57-2.60 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 2.70-3.16 (2H, m), 3.29-3.32 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.51 (2H, d, J=13.8Hz), 3.63-3.66 (1H, m), 4.19 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.19-7.35 (5H, m). m/z ($APCI^+$) 406 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.701min.

Example 40:

7-[(2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl)-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

A dry toluene (5ml) solution of 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (150mg, 0.687mmol) and 2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamine (200mg, 1.03mmol) was heated to reflux for 2hours and then cooled to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (437mg, 2.06mmol) was added and the reaction

mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 2-10% methanol/ methylene chloride to yield the title compound (218mg, 80% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.52-1.56 (1H, m), 1.62-1.69 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.33-3.38 (1H, m), 3.40 (1H, d, J=13.9Hz), 3.46 (3H, s), 3.67 (1H, d, J=13.9Hz), 4.16 (1H, d, J=1.7Hz), 6.49 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.23-7.27 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 398 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 3.978min. The dihydrochloride salt was prepared by using 1.0M HCl/ Et_2O and obtained as a solid.

Example 41:

6-Methoxy-1-methyl-7-[1-(2-oxo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin)-7-ylmethyl-2-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

The reaction used for the preparation of 7-{[2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one also yielded the title compound (82mg, 19% yield). m/z (APCI$^+$) 601 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 5.436min.

Example 42:

7-{[2S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3S-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Preparative HPLC chiral separation of 7-{[2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg) yielded the title compound (72mg). ^{1}H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.48-1.59 (1H, m), 1.61-1.66 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 2.56-2.59 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.84-2.86 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.41 (1H, d, J=14.1Hz), 3.51 (3H, s), 3.65 (1H, d, J=14.1Hz), 3.98 (1H, d), 6.51 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 398 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.221min.

Preparation 38:

6-Ethoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

1.0M potassium t-butoxide/THF (5.65ml, 5.65mmol) was added to 6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg, 1.13mmol) followed by the addition of ethyl iodide (452 μl, 5.65 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2hours and heated to 45°C for an overnight. The salts were filtered off, rinsed with ethyl acetate and the combined filtrate was concentrated down to a residue. This was chromatographed using 1:1 ethylacetate/ hexane to yield the title compound as a white solid (76mg, 33% yield). ^{1}H

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 2.58 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.96 (2H, q, J=7.0Hz), 6.71 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.7Hz). m/z ($APCI^+$) 206 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.453min.

Preparation 39:

6-Ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure used for the preparation of 6-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde as a yellow solid. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (3H, t, J=7.0Hz), 2.65 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.38 (3H, s), 4.14 (2H, q, 7.1Hz), 6.81 (1H, s), 7.42 (1H, s), 10.45 (1H, s). m/z ($APCI^+$) 233.9 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.167min.

Example 43:

6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (3.86ml) solution of 6-Ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (90mg, 0.386mmol) and 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamine (102mg, 0.579 mmol) was heated to reflux for 2 hours and cooled down to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (245mg, 1.158 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 5-10% methanol/ methylene chloride to yield the free base of the title compound as a viscous gum (122 mg, 81% yield). The title compound was obtained using 1.0M HCl/Et_2O (620μl) and filtering the precipitate. ^1H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (3H, t, 7.0Hz), 1.42-1.45 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.27 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=13.9Hz), 3.58 (1H, d, J=13.9Hz), 3.67 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=2.1Hz), 6.46 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.18-7.28 (5H, m). m/z ($APCI^+$) 394 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.436min.

Example 44:

6-Hydroxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (9.0ml) solution of 6-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-1, 2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (200 mg, 0.976 mmol) and 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamine (258 mg, 1.46 mmol) was heated to reflux for 2 hours and cooled down to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (620 mg, 2.93 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the

residue was redissolved in ethylacetate and washed once with dilute sodium bicarbonate. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated down under reduced pressure to an oil. 1.95ml of 1.0 M HCl/ Et_2O addition yielded a dark solid which was crystallized from isopropanol/ isopropylether to yield the title compound as yellow crystals (270 mg, 63% yield). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.97-2.01(1H,m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.45-2.48 (1H,m), 2.49-2.52 (1H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=13.3Hz), 4.03 (1H, bs), 4.12 (1H, d, J=13.1Hz), 5.01 (1H, bs), 6.62 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.53-7.55 (3H, m), 7.69-7.70 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 366 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 3.006min.

Example 45:

7-[2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl]-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (5ml) solution of 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (115 mg, 0.561 mmol) and 2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamine (163 mg, 0.841 mmol) was heated to reflux for 2 hours and then cooled to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (357mg, 1.68mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 5-15% methanol/ methylene chloride to yield the free base of the title compound (120mg, 56% yield). The title compound was made by using 1.0M HCl/ Et2O and obtained as an off-white solid. ^1H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.50-1.54 (1H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.30 (1H, d, J=14.1Hz), 3.37 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.58 (1H, d, J=14.1Hz), 4.12 (1H, d, J=1.5Hz), 6.47 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 384 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 3.592min.

Preparation 40:

7-Iodo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Silver trifluoroacetate (2.32 g, 10.48mmol) was added to a dry methylene chloride (100 ml) solution of 6-Methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (1.0 g, 5.24 mmol) followed by the dropwise addition of methylene chloride (100 ml) solution of Iodine (1.33g, 10.48 mmol) over 15 minutes. The reaction mixture was stirred overnight and the precipitated silver iodide salts were filtered off. The filtrate was concentrated down to a residue which was chromatographed using 50% ethylacetate/ hexane to yield the title compound (795mg, 48% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.57-2.61 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.31 (1H, s). m/z ($APCI^+$) 318 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm

ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 4.959min.

Preparation 41:

(3R, S-5R, S-6S)-3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-(tert-butoxycarbonyl) aza-spiro[4.5]decane

A mixture of (5R,S-6S)-6-Phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0g, 3.17mmol), 7-Iodo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (2.51g, 7.93mmol), tetra-n-butylammonium chloride (0.88g, 3.17mmol), lithium chloride (14mg, 0.032mmol) and potassium formate (0.81g, 9.61mmol) in dimethylformamide (40ml) was degassed and kept under nitrogen. Palladium acetate (80mg, 0.32mmol) was added and the mixture was degassed and stirred at 60°C for 15 hours, then further 7-Iodo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.5g, 1.58 mmol), potassium formate (0.4g, 4.8mmol) and palladium acetate (40 mg, 0.16 mmol) were added. The mixture was stirred at 60°C for an overnight, cooled and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure, water (100ml) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x100ml). The combined organic fractions were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with 35% ethyl acetate/ hexane to yield the title compound as a white solid (580mg, 36% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, s), 1.85 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.59 (2H, m). 2.70 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.78 (3H m), 3.83-3.85 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.26 (1H, m), 5.34 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.57-7.60 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 507.5 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 7.414min.

Example 46:

(3R,S-6S-5R,S) 3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane Hydrochloride

Trifluoroacetic acid (0.230 ml) was added dropwise to a stirred, cooled (0°C) solution of (3R,S-5R,S-6S)-3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-(tert-butoxycarbonyl) aza-spiro[4.5]decane (45 mg, 0.89 mmol) in dichloromethane (8 ml) and the mixture was stirred at room temperature for an overnight. The mixture was poured into water (10 ml), the pH was adjusted to 10.0 with aqueous sodium hydroxide (4 M) and the mixture was extracted with dichloromethane (3x25ml). The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was redissolved into ethyl acetate and treated with 1.0M HCl/ ether (0.09ml). Resuspending it into isopropanol and filtering it yielded the title compound as a solid (19mg, 49% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.30 (1H,

m), 2.58 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.82 (1H, m), 3.20-3.23 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.52 (1H, s), 3.61 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.90 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.28-7.34 (3H, m), 7.45-7.47 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 407 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.170min.

Example 47:

S, S - 7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 26 mg of N, N-dimethylaminoacetic acid (0.25 mmol) in 670 μl of CH_2Cl_2 under nitrogen. Added 139 μl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with H_2O. The aqueous layer was extracted once with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow residue was purified first by chromatography on a Biotage Flash 12, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH, then flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with a gradient of 95:5 to 85:15 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 64 mg of the title compound (55%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.65 (1H, m), 1.92 (3H, m), 2.23 (6H, s), 2.56 (2H, t, J=7.24Hz), 2.82 (2H, t, J=7.24Hz), 2.93 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.17 (2H, d, J=4.2 Hz), 3.27 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=15.76Hz), 3.77 (2H, m), 5.98 (1H, d, J=5.8Hz), 6.75 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.27 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=7.3Hz). M/z ($APCI^+$) 465 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.080.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 48:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 2-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 μl of CH_2Cl_2 . Added 139 μl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel,

eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 50 mg of the title compound (40%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ m), 1.86 (3H, m), 2.54 (2H, t, J=8.05Hz), 2.82 (2H, t, J=8.05Hz), 2.97 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.77 (3H, m), 3.89 (1H, d, J=15.31Hz), 3.96 (1H, d, J=15.31Hz), 6.02 (1H, d, J=5.8Hz), 6.73 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.32 (5H, m), 7.56 (2H, m), 7.72 (1H, m), 8.43 (1H, m). M/z ($APCI^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.008.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 49:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 3-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 66 mg of the title compound (53%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.97(3H, m), 2.53 (2H, t, J=7.68Hz), 2.82 (2H, t, J=7.68Hz), 2.99 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=14.11Hz), 3.81 (4H, m), 6.01 (1H, d, J=5.60Hz), 6.73 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.32 (5H, m), 7.53 (2H, m), 8.37 (2H, m). M/z ($APCI^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.690.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 50:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 4-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined

organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 51 mg of the title compound (41%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.51 (1H, m), 1.88 (3H, m), 2.54 (2H, t, J=7.89 Hz), 2.83 (2H, t, J=7.89 Hz), 2.97 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.77 (5H, m), 6.01 (1H, d, J=5.81Hz), 6.74 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.18 (2H, m), 7.32 (3H, m), 7.53 (2H, d), 8.40 (2H, d). M/z ($APCI^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.589.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 51:

S, S -7-[[1-(Imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 31 mg of Imidazol-1-yl-acetic acid (0.25 mmol)) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (NEt_3) (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned twice with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH to yield 85 mg of product (70%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.70 (1H, m), 1.96 (3H, m), 2.52 (2H, t, J=7.66 Hz), 2.82 (2H, t, J=7.66 Hz), 2.99 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.61 (3H, m), 4.96 (1H, d, J=16.94Hz), 5.07 (1H, d, J=16.94Hz), 5.92 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.75 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=3.9 Hz), 7.00 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.51 (3H, m). M/z ($APCI^+$) 488.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 2.896.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Imidazol-1-yl-acetic acid methyl ester

Under nitrogen, combined 1.0 g of Imidazole (14.7 mmol) with 824 mg of potassium hydroxide (14.7 mmol), 2.0 g of potassium carbonate (14.7 mmol) and 82 mg of benzyltriethylammonium chloride (7.34 mmol) in 40 ml of CH_2Cl_2. Added 695 µl of methylbromoacetate. Reaction is stirred at room temperature for 3 hours. Filtered off solids, rinsed with CH_2Cl_2, and evaporated the filtrate under reduced preasure to give colorless oil. Product is purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40 (Eluent: 95:5

CH_2Cl_2/CH_3OH), yielding 300 mg of a white solid (27%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 3.75 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.64 (1H, s).

Imidazol-1-yl-acetic acid

Under nitrogen, refluxed 300mg of imidazol-1-yl-acetic acid methyl ester in 12 ml of H_2O for 6 hours. Evaporated in vacuo after cooling to yield 240 mg of white solid (97%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 4.79 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.48 (1H, s), 8.70 (1H, s).

Example 52:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 30 mg of 3- (chloromethyl) [1,2,4] oxadiazole (0.25 mmol), 105 µl of diisopropylamine and 2 ml of acetonitrile and shaken overnight. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow gum was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 73 mg of product (63%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.49 (1H, m), 2.03 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.67 (1H, s), 2.80 (2H, m), 3.08 (1H, d, J=11.0Hz), 3.20 (3H, s), 3.33 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.59 (1H, d, J=13.7Hz), 3.63 (1H, d, J=2.9Hz), 3.81 (1H, d, J=14.7), 6.62 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.27 (1H, t, J=7.3Hz), 7.33 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=6.9Hz), 9.10 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 462.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.461.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 53:

S, S - 6-Methoxy-7-[(1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl)-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 23.5 µl of 2-bromoethyl methyl ether (0.25 mmol) in 2 ml of acetonitrile. Added 95 mg of S, S -6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was first purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 9:1,1% CH_2Cl_2/CH_3OH/ triethylamine, then by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 9:1, 0.1% CH_2Cl_2/ CH_3OH/ triethylamine to give 26 mg of product (24%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.54 (2H, m), 2.02 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.22 (3H,

s), 3.23 (1H, m), 3.38 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=13.7Hz), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.29 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 438.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.720.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 54:

S, S - 7-{[1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 21.9 µl of 3-bromo-1, 2-propanediol (0.25 mmol) in 2 ml of acetonitrile. Added 95 mg of S, S, - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine 95 mg of 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was first purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 9:1, 0.1% CH_2Cl_2/ CH_3OH/ triethylamine, then by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 98:2, 0.05% CH_2Cl_2/ CH_3OH/ triethylamine to give 19 mg of product (17%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.52 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.51 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4Hz), 3.20 (3H, s), 3.31 (6H, m), 3.35 (3H, s), 3.68 (1H, d, J=13.1Hz), 3.85 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 454.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.608.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 55:

S, S - 7-{[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 36 mg of 2-(N, N-Dimethylamino)ethyl chloride (0.25 mmol) with 95 mg of S, S - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine in 2 ml of acetonitrile. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with gradient of 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH to 8:2 CH_3OH/ triethylamine, to give 24 mg of product (21%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.51 (2H, m),

2.02 (3H, m), 2.10 (6H, s), 2.17 (1H, m), 2.50 (4H, m), 2.64 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.88Hz), 3.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.36 (1H, d, J=13.5Hz), 3.44 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=13.7Hz), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 451.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.346.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 56:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 441 mg of 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.82 mmol) in 40 ml of EtOH. Added 55 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker for 4.25 hours under 45 lbs. of hydrogen. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 96:4 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 222 mg of racemic product (69%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.60 (3H, m), 2.82 (2H, t, J=7.47Hz), 2.95 (1H, d, J=3.11Hz), 3.26 (3H, s), 3.49 (1H, d, J=7.68Hz), 3.54 (3H, s), 3.73 (1H, d, J=13.1Hz), 4.05 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=4.6Hz), 6.56 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.38 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 406.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.200.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (80/ 20/ 0.025% hexanes/ EtOH/diethylamine, 75 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 6.512 min and the R, R-enantiomer at retention time 12.078 min.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 42:

3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester

Under nitrogen, combined 606 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (1.80 mmol) with 395 mg of 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (1.80 mmol) in 10 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 15 minutes. Added 1.15 g of sodium triacetoxyborohydride (5.40 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture was washed three times with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting first with 1:1

EtOAc/ Hexanes, then with EtOAc to give 323 mg of product (33%). Another lot (241 mg, 25%) is isolated after a second chromatography. M/z (APCI$^+$) 539.9 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 6.367.

Example 57:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 326 mg of 3-[(6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.59 mmol) in 32 ml of EtOH. Added 32 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker for 4.5 hours under 39 pounds of hydrogen. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then CH_3OH, to give 150 mg of racemic product (61%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (6H, s), 1.32 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.88(1H, m), 3.16 (3H, s), 3.54 (1H, d, J=13.53Hz), 3.56 (3H, s), 3.72 (1H, d, J=13.52Hz), 4.04 (1H, m), 4.29 (1H, d, J=4.6Hz), 6.27 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.27 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 420.4 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.522.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (85/ 15/ 0.025% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 80 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 9.358 minutes and the R, R-enantiomer at retention time 13.948 minutes.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 43:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

In a flame-dried flask under nitrogen, 490 mg of 60% sodium hydride (12.26 mmol) was slurried three times with Hexanes, and the Hexanes were syringed off. Added 6.25 ml of N, N-dimethylformamide, followed by 500 mg of 6-Methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (3.06 mmol) and stirred at room temperature for 5 minutes. Chilled in ice-H_2O bath and added 763 µl of methyl iodide (12.26 mmol) dropwise. After 10 minutes, warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours. Chilled in ice-H_2O bath and added 20 ml of H_2O dropwise. Extracted three times with 2:1 EtOAc/ toluene. The combined organics were washed with sodium thiosulfate, H_2O and brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent removed in vacuo to crude red oil. Purified on Biotage Flash 40, eluting with 4:1 Hexanes/ EtOAc to give 285 mg of a

white solid (45%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (6H, s), 3.16 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=2.28Hz), 6.53 (1H,m), 7.06 (1H, d, J=8.1Hz). M/z (APCI$^+$) 206.0 (M+1).

Preparation 44:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, combined 282 mg of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.37 mmol) with 10 ml of CH_2Cl_2 and chilled in ice-H_2O bath. Added 4.1 ml of 1.0 M titanium tetrachloride in CH_2Cl_2 (4.1 mmol) dropwise. Stirred in cold for 1.5 hours. Added 186 µl of α,α-dichloromethyl methyl ether (2.06 mmol and stirred in cold for 15 minutes, then at room temperature overnight. Poured over ice-H_2O, extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organics were extracted with brine, sat. $NaHCO_3$, brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent evaporated in vacuo to 289 mg of green solid (91%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (6H, s), 3.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.68 (1H, s), 10.35 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 234.0 (M+1).

Preparation 45:

3-[(6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 288 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.86 mmol) with 200 mg of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.86 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 10 minutes. Added 545 mg of sodium triacetoxyborohydride (2.57 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture was extracted two times with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 336 mg of product (71%). M/z (APCI$^+$) 554.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 6.531.

Example 58:

S, S - 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, dissolved 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF. Added 49 mg of 6 - ethoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.20 mmol) and stirred for 45 minutes. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0.60 mmol) and stirred for 40 hours. Diluted with CH_2Cl_2 and extracted with saturated $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and removed solvent under reduced pressure. Purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 85:15 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 40 mg of product (49%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.08 (3H, t, J=7.05Hz), 1.26 (6H, d, J=8.3Hz), 1.43 (1H, d, J=13.28Hz), 1.73 (1H,

m), 1.87 (1H,m), 2.22 (1H, d, J=13.49Hz), 2.76 (1H, m), 2.86 (1H, d, J=2.49Hz), 3.17 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.36 (1H, d, J=13.07Hz), 3.65 (1H, d, J=13.28Hz), 3.77 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=2.07Hz), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.25 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 408.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.514.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 59:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 279 mg of 3-[(6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.49 mmol) in 28 ml of EtOH. Added 28 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker under 52 lbs. of hydrogen overnight. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 90:10 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 92 mg of racemic product (43%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (3H, t, J=6.85Hz), 1.29 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.68 (1H, q, J=8.1Hz), 2.89(1H, q, J=4.4Hz), 3.17 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=13.7Hz), 3.83 (3H, m), 4.07 (1H, q, J=7.9Hz), 4.30 (1H, d, J=4.4Hz), 6.29 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.28 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 434.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.172.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (90/ 10/ 0.025% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 45 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 12.915 min and the R, R-enantiomer at retention time 15.159 min.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 46:

6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 2.05 g of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (10.0 mmol) with 28 ml of CH_2Cl_2. Added 22 ml of 1.0 M boron tribromide in CH_2Cl_2 dropwise over 10 minutes. Stirred at room temperature for 3.5 hours. Poured over ice-H_2O and filtered to give 2.32 g of beige solid. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.25 (6H, s), 3.13 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=2.08Hz), 6.45 (1H, d, J=7.9Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz). M/z (APCI$^+$) 192.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.262.

Preparation 47:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 1.16 g of 6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (5.0 mmol) with 10 ml of THF. Added 2.8 g of potassium t-butoxide (25.0 mmol) and stirred for 45 minutes. Added 2.0 ml of ethyl iodide (25.0 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted three times with H_2O, combined organics were dried ($MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 864 mg of yellow solid (78%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (6H, s), 1.41 (3H, t, J=7.05Hz), 3.17 (3H, s), 4.04 (2H, q, J=7.06Hz), 6.43 (1H, d, J=2.07Hz), 6.54 (1H, d, J=8.3Hz), 7.06 (1H, d, J=8.3Hz). M/z (APCI$^+$) 220.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.220.

Preparation 48:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, added 3.5 ml of trifluoroacetic acid to 859 mg of hexamethylenetetramine (6.13 mmol) and heated in 70°C oil bath for 1 hour. Added 448 mg of 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one dissolved in 1.0 ml of trifluoroacetic acid. Heated at 70°C for 4 hours, then at 50°C for 18 hours. Cooled to room temperature. Added 4.0 ml of H_2O and extracted three times with EtOAc. Combined organics were dried ($MgSO_4$), evaporated in vacuo and purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 2:1 Hexanes/ EtOAc to give 335 mg of a green solid (66%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (6H, s), 1.50 (3H, t, J=7.05Hz), 3.24 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.06Hz), 6.40 (1H, s), 7.68 (1H, s), 10.37 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 248.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.815.

Preparation 49:

3-[(6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 202 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.60 mmol) with 148 mg of 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.60 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 45 minutes. Added 381 mg of sodium triacetoxyborohydride (1.80 mmol) and stirred for 40 hours. The reaction mixture was extracted with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 1:2 EtOAc/ Hexanes to give 279 mg of product (82%). M/z (APCI$^+$) 568.3 (M+1). HPLC (aqueous

200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 7.058.

Example 60:

S, S - 6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, dissolved 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF. Added 52 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indole-5-carbaldehyde (0.20 mmol) and stirred for 1 hour. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0.60 mmol) and slurried overnight. Diluted with CH_2Cl_2 and extracted with sat. $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and removed solvent under reduced pressure. Purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 8:2 CH_2Cl_2/ CH_3OH, and finally with 1:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 40 mg of product (48%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.03 (6H, dd, J=6.02Hz), 1.24 (6H, d, J=3.11Hz), 1.42 (1H, m), 1.80 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.17 (1H, m), 3.34 (1H, d, J=12.66Hz), 3.54 (1H, d, J=12.87Hz), 3.93 (1H, d, J=2.08Hz), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.26 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 422.4 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4mm column) 5.053.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 61:

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 307 mg of 3-[(6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.53 mmol) in 30 ml of EtOH. Added 30 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker under 42 pounds of hydrogen overnight. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 1:1 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 148 mg of racemic product (63%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (6H, dd, J=19.5Hz), 1.28 (6H, s), 1.36 (1H, m), 1.82 (5H, m), 2.63 (1H, q, J=8.1Hz), 2.90 (1H, d, J=4.57Hz), 3.13 (3H, s), 3.49 (1H, d, J=13.29 Hz), 3.71 (1H, d, J=13.7Hz), 4.03 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=4.57Hz), 4.37 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 448.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.426.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (90/ 10/ 0.05% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 100 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S,

.S-enantiomer at retention time 8.832 minutes and the R, R-enantiomer at retention time 12.563 minutes.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 50:

6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 1.16 g of 6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (5.0 mmol) with 10 ml of THF. Added 2.8 g of potassium t-butoxide (25.0 mmol) and stirred for 45 minutes. Added 2.5 ml of 2-Iodopropane (25.0 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted with H_2O, combined organics were dried ($MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 490 mg of yellow solid (42%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (12H, m), 3.17 (3H, s), 4.54 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=2.28Hz), 6.53 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz). M/z ($APCI^+$) 234.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.648.

Preparation 51:

6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, added 3.5 ml of trifluoroacetic acid to 880 mg of hexamethylenetetramine (6.30 mmol) and heated in 70°C sand bath for 1 hour. Added 490 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one dissolved in 1.5 ml of trifluoroacetic acid. Heated at 70°C for 1 hour, then at 50°C for 18 hours. Cooled to room temperature. Added 4.5 ml of H_2O and extracted three times with EtOAc. Combined organics were dried ($MgSO_4$), evaporated in vacuo and purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 2:1 Hexanes/ EtOAc to give 241 mg of a green solid (49%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (6H, s), 1.41 (6H, d, J=6.22Hz), 3.21 (3H, s), 4.68 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.66 (1H, s), 10.33 (1H, s). M/z ($APCI^+$) 262.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.050.

Preparation 52:

3-[(6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 202 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.60 mmol) with 157 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.60 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 1 hour. Added 381 mg of sodium triacetoxyborohydride (1.80 mmol) and stirred for 1 week. Partitioned between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer

was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 975/ 25 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 312 mg of product (89%). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 7.476.

Example 62:

S, S -7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, combined 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) with 49 mg of 7-Isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carbaldehyde (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF and stirred at room temperature for 15 minutes. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0.60 mmol) and stirred overnight. Diluted reaction with CH_2Cl_2 and extracted twice with sat. $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 39 mg of product (48%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.03 (6H, dd, J=8.10Hz), 1.42 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.74 (3H, m), 2.88 (1H, d, J=2.7Hz), 3.16 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.32 (1H, d, J=13.08Hz), 3.50 (1H, d, J=13.08Hz), 3.92 (1H, d, J=2.3Hz), 4.40 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.25 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 408.6 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.147.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 53:

3-Chloro-N-(3-methoxy-phenyl)-propionamide

Under nitrogen, added 4.5 ml of m-anisidine (0.04 mol) to a vigorously stirred mixture of 25 ml of CH_2Cl_2 and 25 ml of sat. $NaHCO_3$. Added 3.82 ml of 3-chloropropionyl chloride dropwise over 15 minutes, at a rate to prevent reflux. Stirred for 15 minutes after addition completed, separated layers, extracted aqueous layer with CH_2Cl_2, dried combined organics ($MgSO_4$), and evaporated solvent off under reduced pressure to give 7.93 g of tan solid (93%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.78 (2H, t, J=6.23Hz), 3.77 (3H, s), 3.85 (2H, t, J=6.44Hz), 6.65 (1H, dd, J=8.30Hz), 6.94 (1H, d, J=7.89Hz), 7.21 (3H,m). M/z (APCI$^+$) 215.9, 213.9 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.131.

Preparation 54:

7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen with outlet to back of hood, added 12.37 g of aluminum chloride powder (0.093 mol) to 7.93 g of 3-Chloro-N-(3-methoxy-phenyl)-propionamide (0.037 mol).

Placed in preheated 160°C sand bath, and heated for 4 hours, raising bath temperature to 200°C, until no more HCl is observed. Cooled to room temperature, chilled in ice bath and cautiously added ice-H_2O. Extracted three times with EtOAc, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 3.3 g of beige solid (55%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.60 (2H, q, J=6.23Hz), 2.88 (2H, t, J=6.85Hz), 6.23 (1H, d, J=2.49Hz), 6.44 (1H,q, J=2.49Hz), 7.00 (1H, d, J=8.09Hz). M/z (APCI$^+$) 163.7 (M+1).

Preparation 55:

7-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 3.2 g of 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.0196 mol) with 25 ml of THF. Added 5.1 g of potassium t-butoxide (0.0451 mol) and stirred for 1.25 hours. Added 4.3 ml of dimethyl sulfate (0.0451 mol), followed by 10 ml of THF and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted three times with H_2O, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Purified by chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 1.7 g of white solid (45%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.62 (2H, q, J=5.39Hz), 2.83 (2H, q, J=6.85Hz), 3.32 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=2.49Hz), 6.54 (1H, d, J=1.87Hz), 7.05 (1H, d, J=7.68Hz). M/z (APCI$^+$) 192.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.068.

Preparation 56:

7-Hydroxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 1.3 g of 7-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (6.8 mmol) with 18 ml of CH_2Cl_2. Added 15 ml of 1.0 M boron tribromide in CH_2Cl_2 (15.0 mmol) dropwise over 3 minutes. Stirred reaction for 5 hours, poured over ice-H_2O, slurried for 15 minutes and filtered 818 mg of off-white solid (68%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.56 (2H, t, J=7.68Hz), 2.78 (2H, t, J=6.85Hz), 3.29 (3H, s), 6.45 (1H, d, J=8.09Hz), 6.54 (1H, d, J=2.07Hz), 6.98 (1H, d, J=8.09Hz). M/z (APCI$^+$) 178.0 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 2.826.

Preparation 57:

7-Isopropoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 818 mg of 7-Hydroxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (4.82 mmol) with 7 ml of THF. Added 2.59 g of potassium t-butoxide (23.1 mmol) and stirred thick suspension for 1 hour. Added 2.3 ml of 2-iodopropane (23.1 mmol) and stirred for 9 days. The reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted three times with H_2O, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Residue was purified by chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 408 mg of

colorless oil (41%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (6H, d, J=6.02 Hz), 2.59 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.29 (3H, s), 4.51 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=2.49Hz), 6.51 (1H, d, J=1.87Hz), 7.00 (1H, m). M/z (APCI$^+$) 220.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.044.

Preparation 58:

7-Isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carbaldehyde

Under nitrogen, added 3.0 ml of trifluoroacetic acid to 771 mg of hexamethylenetetramine (5.50 mmol) and heated in 70°C sand bath for 1 hour. Added 402 mg of 7-isopropoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dissolved in 1.0 ml of trifluoroacetic acid. Heated at 70°C for 5 hours, then at 50°C overnight. Cooled to room temperature, added 3.6 ml of H_2O. Partitioned with EtOAc three times, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Residue was purified by flash chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 169 mg of white solid (37%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (6H, d, J=6.02 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.88Hz), 2.86 (2H, t, J=6.85Hz), 3.36 (3H, s), 4.66 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.62 (1H, s), 10.34 (1H,s). M/z (APCI$^+$) 248.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.802.

Preparation 59

6-methoxy-1 methyl-3,3-spirocyclopropyl-1,3-dihydroindol-2-one

To a stirred ice cold solution of 6-methoxyoxindole (433 mg, 2.6 mmol) in 12 mL of dry DMF was added sodium hydride (60% in mineral oil, 117 mg, 2.92 mmol) The suspension was stirred for 10 minutes. To the resultant gray mixture was added dropwise methyl iodide (414 mg, 2.92 mmol) and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched with 25 mL of water. The solution pH was adjusted with saturated aqueous bicarbonate solution and the mixture was extracted with EtOAc, washed with brine and the extracts were dried with Na_2SO_4. The mixture was filtered and concentrated to a syrup. Silica gel chromatography (1:3 EtOAc/hexanes) gave 202 mg (51%) of the title compound. Mass spectrum m/e M+H = 178.

Preparation 59A

6-methoxy-1 methyl-3,3-spirocyclopropyl-1,3-dihydroindol-2-one

To a stirred ice cold solution of 6-methoxy-1-methyloxindole (1.97 g, 12.1 mmol) in 60 mL of dry DMF was added sodium hydride (60% in mineral oil, 0.97 g, 24.4 mmol) The suspension was stirred for 10 minutes. To the resultant gray mixture was added dropwise 1,2-dibromoethane (3.34 g, 17.7 mmol) and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched with 25 mL of water. The solution pH was adjusted with saturated aqueous bicarbonate solution and the mixture was extracted with EtOAc, washed with brine and the extracts were dried with

Na_2SO_4. The mixture was filtered and concentrated to a syrup. Silica gel chromatography (1:3 EtOAc/hexanes) gave 1.5 g (68%) of the title compound. Mass spectrum m/e M+H = 204.

Preparation 60

6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde.

To a stirred ice-cold solution of 6-methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-1,3-dihydroindol-2-one (0.41 g, 2.0 mmol) in 60 mL of CH_2Cl_2 was added TiCl4 (20 mL of a 1 M soln in CH_2Cl_2, 20 mmol) followed by α,α-dichloromethyl methyl ether (0.91 mL, 10.1 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature and was then quenched with 20 mL of water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and the combined organic portions were washed successively with satd $NaHCO_3$, brine and water, dried with Na_2SO_4, and concentrated. The crude product was chromatographed on silica gel eluting with 50% ethyl acetate in hexane to afford 450 mg (98%) of the desired product as a yellow solid. Mass spectrum m/z 232 p+1.

Example 63

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1 and 2: 352 mg (2.00 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 455 mg (1.97 mmole) 6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 33 % overall yield (302 mg). Mp 244-246°C MS, APCI m/e 392 (p+1).

Preparation 61

5-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carbaldehyde.

By a procedure similar to Preparations 59, 59a and 60, beginning with 5-methoxyoxindole, there was obtained 66 mg of the desired material. Mass spectrum m/z 232 p+1.

Example 64

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-spirocyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1, 2 and 63: 389 mg (2.21 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 485 mg (2.1 mmole) 5-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 67 % overall yield (200 mg). Mp 240°C decompose MS, APCI m/e 392 (p+1).

Preparation 62

5-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclobutane-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carbaldehyde.

By a procedure similar to Preparations 59, 59A and 60, beginning with 5-methoxyoxindole and 1,3-dibromopropane, there was obtained 570 mg of the desired material. Mass spectrum m/z 246 p+1.

Example 65

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutane-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1, 2 and 63: 144 mg (0.82 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 183 mg (0.75 mmole) 5-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride (143 mg). Mp 285-288°C decompose MS, APCI m/e 406 (p+1).

Preparation 63

6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopentyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde.

By a procedure similar to Preparations 59, 59A and 60, beginning with 5-methoxyoxindole and 1,4-dibromobutane there was obtained 215 mg of the desired material. Mass spectrum m/z 260 p+1.

Example 66

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1, 2 and 63: 74 mg (0.42 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 109 mg (0.42 mmole) 6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopentyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 65 % overall yield (133 mg). Mp > 300°C MS, APCI m/e 420 (p+1).

Preparation 64

6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclohexyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde.

By a procedure similar to Preparations 59, 59A and 60, beginning with 5-methoxyoxindole and 1,5-dibromopentane, there was obtained 260 mg of the desired material. Mass spectrum m/z 274 p+1.

Example 67

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1, 2 and 63: 79 mg (0.45 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 125 mg (0.42 mmole) 6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclohexyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde were converted to the above

named product as the hydrochloride in 65 % overall yield (147 mg). Mp > 300°C MS, APCI m/e 434 (p+1).

Preparation 65

2-Phenyl-3-hydroxypyridine.

To a 1 liter round bottom flask equipped with a nitrogen inlet and a condenser was introduced 25 gm. (143.68 mmol) 2-bromo-3-hydroxypyridine, 19.27 gm. (156 mmol) phenylboronic acid, 5 gm (4.31 mmol) tetrakistriphenylphosphine palladium (0). The contents were dissolved in 300 ml of benzene and 100 ml of 2M aqueous sodium carbonate solution. The reaction mixture was heated under reflux for a period of 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and extracted with ethyl acetate (4X100ml). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was taken up in chloroform followed by treatment with ether to afford a solid precipitate. Upon filtration there was obtained 10.4 gm (42%) of 2-phenyl-3-hydroxypyridine. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.15 (m,1H) ppm. Mass spectrum APCI m/z 172 (p+1).

Preparation 66

1-Benzyl-3-hydroxy-2-phenyl-pyridinium bromide.

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen inlet and a condenser was introduced 1.3 gm. (7.59 mmol) 2-phenyl-3-hydroxypyridine, 3.25 gm. 2.26 ml (18.96 mmol) benzylbromide. The contents were dissolved in 30 ml of acetonitrile and the reaction mixture was heated under reflux for a period of 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and evaporated in vacuo. The residue was taken up in chloroform followed by treatment with ether to afford a solid precipitate. Upon filtration there was obtained 2.09 gm (81%) of 1-phenylmethyl-2-phenyl-3-hydroxyoyridinium bromide. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.70 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 5H), 6.90 (d, 2H), 5.60 (s,-2H) ppm. Mass spectrum APCI m/z 262.

Preparation 67

6-Benzenesulfonyl-8-benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one.

To 7.35 gm (21.5 mmol) 1-phenylmethyl-2-phenyl-3-hydroxypyridinium bromide in 20 ml of methanol was added 8.69 gm Amberlyst AG1-X8 resin $^-$OH form 20-40 mesh. The mixture was stirred for a short period and then filtered and the resin washed with methanol. The solvent was removed in vacuo. The solid residue was taken up in toluene (150 ml) and treated with 50 mg of hydroquinone and 6.84 gm (37.1mmol) phenyl vinylsulfone. The reaction mixture was heated under reflux for 18 hours and then cooled to room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue was chromatographed on silica gel eluting with 8:2 / hexane : ethyl acetate to afford 5.87 gm (64 %) of a light yellow solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.71-7.61 (m, 5H), 7.46 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.37-7.23 (m, 8H), 6.84 (dd, 1H,

J = 9Hz, J = 5Hz), 6.20 (d, 1H, J = 9Hz), 4.22 (d, 1H, J = 5 Hz), 3.63 (d, 1H, J = 14 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 4 Hz), 3.40 (d, 1H, J = 13 Hz), 2.80 (dd, 1H, J = 15 Hz, J = 3 Hz), 2.53 (dd, 1H, J = 15 Hz, J = 5 Hz) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 196.9, 144.9, 138.3, 138.0, 137.7, 134.3, 130.9, 129.9, 129.8, 129.5, 129.2, 129.2, 129.0, 129.0, 128.9, 128.7, 128.2, 128.1, 127.9, 75.1, 66.3, 57.9, 49.1, 38.1 ppm. Mass spectrum APCI m/z 430 (p+1).

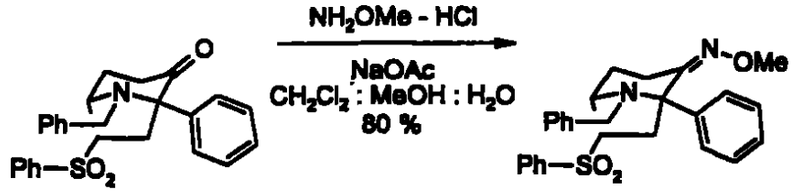
Preparation 68

6-Benzenesulfonyl-8-benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one.

To a 500 ml round bottom flask equipped with nitrogen inlet and condenser was placed 5.87 gm (13.68 mmol) of the 6-Benzenesulfonyl-8-benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one together with 150 ml of methanol, 17.25 gm (273.66 mmol) ammonium formate and 1.95 gm palladium hydroxide. The reaction mixture was heated under reflux for 1.5 hours and then cooled to room temperature. The suspension was filtered through a bed of celite which was then washed with methanol. The combined organics were evaporated in vacuo and the residue was taken up in chloroform and partitioned with saturated aqueous bicarbonate solution. The organics were washed with saturated brine solution and then dried over a bed of sodium sulfate. The mixture was filtered and the filtrate evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 8:2 / hexane : ethyl acetate to afford 4.04 gm (68 %) of an off white solid. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.79 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.51 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.40-7.19 (m, 10H), 3.93 (br.s., 1H), 3.70 (d, 1H, J = 15Hz), 3.62 (t, 1H, J = 7Hz), 3.35 (d, 1H, J = 14Hz), 2.70-2.5 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.55 (br.s., 1H) ppm. Mass spectrum APCI m/z 432 (p+1).

Preparation 69

6-Benzenesulfonyl-8-benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one O-methyl-oxime.



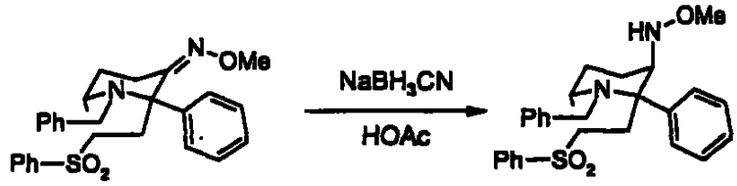
XLIVa XLV

To a solution of the ketone (4.04 gm; 9.37mmol) in 300 ml of 1:1 methylene chloride methanol was added a second solution of 2.94 gm (35.24 mmol) methoxyamine hydrochloride and 1.86 gm (22.68 mmol) sodium acetate in 30 ml of water. The reaction mixture is heated under reflux for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool and then diluted with 100 ml of water. The aqueous phase is extracted with methylene chloride and the combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The

residue was chromatographed on silica gel eluting with 8:2 / hexane : ethyl acetate to afford 3.45 gm (80 %) of a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.72 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.46 (t, 2H, J = 7 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 9Hz), 7.35 (br.s., 4H), 7.32-7.20 (m, 4H), 3.85 (br.s., 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, 1H, J = 14Hz), 3.56 (dd, 1H, J = 9Hz, J = 6Hz), 3.34 (d, 1H, J = 14Hz), 3.32 (obsc. dd, 1H, J = 9Hz, J = 7Hz), 2.56 (ddd, 2H, J = 15Hz, J = 10Hz, J = 6Hz), 2.32-2.23 (br.m., 1H), 2.15-2.07 (br.m., 1H), 1.44 (dd, 1H, J = 14Hz, J = 7Hz) ppm. Mass spectrum APCI m/z 461 (p+1).

Preparation 70

N-(6-Benzenesulfonyl-8-benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-O-methyl-hydroxylamine.



XLV I (g)

A solution of oxime (3.45 gm; 7.5 mmol) in 80 ml of acetic acid was treated with 0.71 gm (11.25 mmol) of sodium cyanoborohydride and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched into 50 ml of ice / water and stirred. The aqueous mixture was made basic to pH 10 by the addition of aqueous sodium hydroxide. The formation of a precipitate was evident and after filtration the resultant white solid was taken up in methylene chloride and dried over sodium sulfate. The organic phase was evaporated in vacuo to afford 3.01 gm (87 %) of a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.62 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.46 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.39-7.32 (m, 6H), 7.29-7.22 (m, 2H), 4.03 (d, 1H, J = 15 Hz), 3.80 (br.s., 1H), 3.56 (d, 1H, J = 4 Hz), 3.53 (s, 3H), 3.53-3.50 (obsc.d,1H), 3.46-3.43 (br.m., 1H), 2.34-2.26 (br.m., 3H), 2.11 (dd, 1H, J = 15Hz, J = 4Hz), 2.05 (s, 1H), 1.80-1.70 (br.m., 1H), 1.05-0.95 (br.m., 1H) ppm. Mass spectrum APCI m/z 483 (p+1).

Preparation 71

8-Benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine.

A flame dried 3/N round bottom flask equipped with an NH_3 (g) inlet, dry ice condenser and magnetic stir bar was cooled to – 78° C and ammonia gas was introduced. A solution of 464 mg (1.0 mmol) of the N-(6-Benzenesulfonyl-8-benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-O-methyl-hydroxylamine in 10 ml of THF was added followed by 323 mg (14.05 mmol) sodium metal portionwise. A deep blue color was evident and the reaction mixture was stirred at –78°C for 30 min. The reaction was quenched by the addition of solid ammonium chloride and the ammonia was allowed to evaporate. The residue was taken up

in water and methylene chloride. The aqueous phase was washed once again with methylene chloride. The combined organic layers were washed with brine, dried of sodium sulfate and evaporated in vacuo. There was obtained 203 mg (68 %) of a clear oil. Enantiomeric separation was completed on a 5cm x 50 cm Chiripak AS column eluting at 25 ml/min with 93/7 hexane / ethanol containing 0.025% diethyl amine. The retention times were 4.6 minutes and 6.6 minutes respectively. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.49-7.41 (m, 2H), 7.37-7.27 (br.m., 5H), 7.24-7.18 (br.m., 3H), 3.97 (d, 1H, J = 15 Hz), 3.26-3.24 (br.s., 1H), 2.97 (d, 1H, J = 15 Hz), 2.54-2.53 (br.s., 1H), 2.40 (br.s., 2H), 2.33-2.15 (br.m., 3H), 2.03-1.86 (br.m., 2H), 1.72-1.64 (br.m., 2H), 1.33-1.28 (br.m., 1H) ppm. Mass spectrum APCI m/z 293 (p+1).

Preparation 72

(1S,2S,5R) or (1R,2R,5S) 1-Phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine.

To a 25 ml round bottom flask equipped with nitrogen inlet and condenser was placed 37 mg (0.127 mmol) of either the (1S,2S,5R) (or the (1R,2R,5S)) 8-Benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine together with 10 ml of methanol, 80 mg (1.27 mmol) ammonium formate and 12 mg palladium hydroxide. The reaction mixture was treated with 21 ul of conc aq HCl and then heated under reflux for 40 mins and then cooled to room temperature. The suspension was filtered through a bed of celite which was then washed with methanol. The combined organics were evaporated in vacuo and the residue was taken up in chloroform and partitioned with saturated aqueous bicarbonate solution. The organics were washed with saturated brine solution and then dried over a bed of sodium sulfate. The mixture was filtered and the filtrate evaporated in vacuo to afford 20 mg of the desired (1S,2S,5R) (or the (1R,2R,5S)) diamine. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.31-7.16 (br.m., 5H), 3.64-3.63 (br.s., 1H), 2.95 (dd, 1H, J = 5 Hz, J = 2 Hz), 2.25-2.19 (br.m., 1H), 2.03-1.89 (br.m., 2H), 1.87-1.78 (br.m, 5H), 1.72-1.66 (br.m., 1H), 1.54-1.49 (br.m., 1H), 1.33-1.28 (br.m., 1H) ppm. Mass spectrum APCI m/z 203 (p+1).

Example 68

(1S, 1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(1S,2S,5R)-(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one or

(1R, 1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(1R,2R,5S)-(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 20 mg (0.099 mmole) (1S,2S,5R) (or the (1R,2R,5S)) 1-Phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine and 23 mg (0.099 mmole) (1S, 1aR) (or (1R, 1aS))-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde were combined in 20 ml of toluene and heated under reflux for 18 hours over a Dean –Stark trap. The crude imine (MS APCI m/e = 390 p+1) solution was evaporated in vacuo and redissolved in 20 ml dichloroethane. The solution

was treated with 32 mg (0.148 mmol) sodium triacetoxyborohydride and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. After evaporation, the crude residue was chromatographed on silica gel eluting with 96/4/1 methylene chloride, methanol, ammonium hydroxide (NH_4OH) to afford 20 mg of the desired product. Mass spectrum APCI m/z 418 (p+1).

Example 69

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1S,2S,5R)-(1-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-amine)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

By a procedure similar to the previous example 68, there was obtained the above named product. Mass spectrum APCI m/z 418 (p+1).

Preparation 73

N-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-methanesulfonamide.

To a solution of 6.85 gm (50mmol) 4-methoxy-2-methylaniline in 70 ml of methylene chloride was introduced 8.5 gm (ml; mmol) pyridine followed by dropwise addition of 6.87 gm (60 mmol) methanesulfonylchloride. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with 1N HCl and then with saturated aqueous brine. The organics were dried with sodium sulfate and then evaporated in vacuo. The residue was triturated in diethyl ether to afford 7.5 gm (79 %) of a light purple solid. Mass spectrum APCI (m/z) 216 (p+1).

Preparation 74

N-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide.

To a solution of 860 mg (4.0 mmol) N-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-methanesulfonamide in 15 ml DMF at ambient temperature was added 192 mg (48 mmol) 60 % sodium hydride dispersion and the resulting mixture was treated with 1.14 gm, 0.5 ml (8.0 mmol) methyl iodide. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and 0.5 ml of methyl iodide was introduced and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was diluted with 1N HCl and then extracted with ethyl acetate. The organics were washed with brine, dried with sodium sulfate and then evaporated in vacuo to afford 293 mg (X %) of a light purple solid. Mass spectrum APCI (m/z) 230 (p+1).

Preparation 75

N-(2-Bromomethyl-4-methoxy-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide.

A solution of 532 mg (2.33 mmol) N-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide in 20 ml carbon tetrachloride was treated with 500 mg (2.79 mmol) N-bromosuccinimide and a small catalytic amount of azaobisisobutyronitrile. The reaction mixture was heated to reflux over a flood lamp for a period of 16 hours. The reaction mixture

was cooled to ambient temperature and diluted with ethyl acetate. The reaction mixture wss filtered through a pad of celite and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica with 70:30 / hexane: ethyl acetate to afford 231 mg of the desired bromide. Mass spectrum APCI (m/z) 308, 310 (p+1).

Preparation 76

6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2]thiazine 2,2-dioxide. (6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶-benzo[c][1,2]thiazine)

A solution of 291 mg (0.95 mmol) N-(2-Bromomethyl-4-methoxy-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide in 15 ml of DMF was treated with 45 mg (1.14 mmol) 60% NaH and the reaction mixture was stirred at 75 °C for 4 hours. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulfate, dried and evaporated. The residue was passed through a short plug of silica gel eluting with 25 % ethyl acetate in hexane. There was obtained 123 mg (57%) of the desired product.

Mass spectrum APCI (m/z) 228 (p+1).

Preparation 77

6-Methoxy-. .-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶-benzo[c][1,2]thiazine-7-carbaldehyde.

To a solution of sultam (11 mg; 0.04 mmol) in 3 ml methylene chloride at ambient temperature was treated with 0.4 ml (0.4 mmol) titanium tetrachloride and the solution was stirred for 15 minutes. Dichloromethylmethylether (23 mg; 0.2 mmol) was added dropwise at ambient temperature to the reaction mixture which was then stirred for 16 hours. The reaction mixture was diluted with 1N HCl and then extracted with methylene chloride. The organics were washed with brine, dried with sodium sulfate and then evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica with 50:50 / hexane: ethyl acetate to afford 6 mg of the aldehyde. Mass spectrum APCI (m/z) 256 (p+1).

Example 70

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶-benzo[c][1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 65 mg (0.37 mmole) 2-phenyl-3-aminopiperidine and 92 mg (0.36 mmole) the sultam-7-carbaldehyde were combined in 20 ml of toluene and heated under reflux for 18 hours over a Dean –Stark trap. The crude imine (MS APCI m/e = 414 p+1) solution was evaporated in vacuo and redissolved in 20 ml dichloroethane. The solution was treated with 154 mg (0.72 mmol) sodium triacetoxyborohydride and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. After evaporation, the crude residue was chromatographed on silica gel eluting with 94/5/1 methylene chloride, methanol, ammonium hydroxide (NH_4OH) to afford 95 mg of the desired product. Mass spectrum APCI (m/z) 416 (p+1).

Example 71

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one:

Step 1

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one.

A solution of 0.2 g (1.22 mmol) 5-methoxy-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one (*J. Het. Chem.* 1996, 33, 287-93) was dissolved in 10 ml of DMF and cooled to 0° C under a nitrogen atmosphere in a flame dried round bottom flask. To this solution was added 4.02 ml (4.02 mmol) of a 1M solution of potassium t-butoxide in THF and the solution was stirred for 10 minutes. To this solution was added dropwise 0.3 ml (4.88 mmol) of MeI, and the reaction was stirred for 15 minutes at 0° C. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on 6 g of silica using 3:1 hexanes/ethyl acetate as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 0.14 g of 5-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.02 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.38 (s, 6H). Mass spectrum: m/e = 207 (P + 1).

Step 2

5-Methoxy-6-bromo-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one.

To a solution of 0.14 g (0.853 mmol) 5-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one dissolved in 2 ml of acetic acid was added 0.136 g (0.0853 mmol) of bromine. The solution was heated to 60° C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and quenched with 5 ml of water. The pH was adjusted to 7.5 and the mixture extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were combined, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 138 mg of 5-methoxy-6-bromo-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one. Mass spectrum: m/e = 285,287.

Step 3

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-vinyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one.

A mixture of 138 mg (0.048 mmol) 5-methoxy-6-bromo-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one, 138 mg (0.48 mmol) of tri-n-butyl-vinyltin and 15 mg of bis(triphenylphosphine-palladium(II) chloride in 1 ml of HMPA was heated under nitrogen to 65° C for 14 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water and ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with water several times. To this ethyl acetate solution was added 1 ml of saturated KF, and the mixture filtered. The filtrate was dried (Na_2SO_4), evaporated, and the residue chromatographed on silica using 1:1 ethyl acetate/hexanes as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to afford 82 mg of 5-methoxy-1,3,3-trimethyl-6-vinyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90 (d,d 1H), 5.75 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

Step 4

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbaldehyde.

A 65 mg (0.28 mmol) solution of 5-methoxy-1,3,3-trimethyl-6-vinyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one in 16 ml of methylene chloride and 4 ml of methanol was cooled to –70° C. Ozone (via an ozone generator) was bubbled into the solution until a blue color was achieved. The reaction mixture was stirred at –70° C for 30 minutes and warmed to room temperature. Approximately 0.5 ml of dimethyl sulfide was added and the reaction was evaporated. This residue (0.6 g) was used directly in the next step. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ10.20 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 235 (p + 1).

Step 5

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one.

The crude 5-methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbaldehyde prepared in step 4 (0.6 g; 0.15 mmol) was dissolved in 5 ml of dichloroethane. To this was added 0.05g (0.2 mmol) of 2-(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamine and 0.06 ml (0.4 mmol) of triethylamine, and the mixture was stirred for 60 minutes at room temperature. To this mixture was added 0.1g (0.5 mmol) of sodium triacetoxyborohydride, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with water and stirred at room temperature for 30 minutes. The pH of the mixture was adjusted to 2 with 1N HCl and extracted with ethyl acetate. The pH of the water layer was adjusted to 7.0 with sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The pH = 7 ethyl acetate extracts were combined, dried (Na_2SO_4), and evaporated to yield 50 mg of a yellow amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2-7.4 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60,3.40, (d,d 2H), 3.25 (d, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 2.10 m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). Mass spectrum: m/e = 395 (p + 1). TLC: Rf = 0.2; (10:1 chloroform/methanol).

Example 72

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one:

Step 1

6-Chloro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one.

A solution of 0.25 g (1.5 mmol) 6-chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one (WO9910349 A1) was dissolved in 5 ml of DMF and cooled to 5°C. To this solution was added 4.5 ml (4.5 mmol) of potassium t-butoxide (1M solution in THF) followed by 0.37 ml

(6.0 mmol) of methyl iodide. The reaction mixture was stirred at 5° C for 1 hour. The reaction mixture was poured into 50 ml of water and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield 0.25 g of 6-chloro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one as a dark amorphous solid. TLC: Rf = 0.8 (1:1 hexane/ethyl acetate). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.38 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). Mass spectrum: m/e = 211,213 (p +1, p+3).

Step 2

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one.

A mixture of 0.3 g (1.4 mmol) 6-chloro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one, 0.6 ml (2.8 mmol) of sodium methoxide (4.6M in methanol), and 1.2 mg of CuI in 6 ml of DMF was heated to 145° C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and added to 25 ml of water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract were was washed with 25 ml of saturated sodium bisulfite, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was triturated twice with hot hexane, and the hexane decanted. The residue 6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one (0.25 g) was used without further purification. TLC: Rf = 0.7 (5:1 hexane/ethyl acetate). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). Mass spectrum: m/e = 207.3 (p +1).

Step 3

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbaldehyde.

A 0.16 g (0.8 mmol) solution of 6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one in 5 ml of methylene chloride was cooled to 5° C. To this solution was added 3.2 ml (3.2 mmol) of titanium tetrachloride (1M solution in methylene chloride). The reaction was stirred for 90 minutes at 5° C. To this mixture was added 0.11 ml (1.2 mmol) of 1,1-dichloromethylmethyl ether and the reaction mixture stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was then quenched with ice and stirred for 30 minutes. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield 0.16 g of an amorphous white solid. Mass spectrum and NMR indicated that the solid was a 50/50 mixture of desired 6-methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbaldehyde and starting of 6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H). TLC: Rf = 0.5 (5:1 hexane/ethyl acetate) Mass spectrum: m/e = 235 (p + 1). This material was used directly in the next step.

Step 4

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one.

The crude 6-methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbaldehyde prepared in step 3 (0.16 g; 0.34 mmol) was dissolved in 5 ml of dichloroethane. To this was added 0.1g (0.4 mmol) of 2-(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamine and 0.11 ml (0.8 mmol) of triethylamine, and the mixture was stirred for 60 minutes at room temperature. To this mixture was added 0.2g (1.0 mmol) of sodium triacetoxyborohydride, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with water and stirred at room temperature for 30 minutes. The pH of the mixture was adjusted to 2 with 1N HCl and extracted with ethyl acetate. The pH of the water layer was adjusted to 7.0 with sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The pH = 7 ethyl acetate extracts were combined, dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield an amorphous solid. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 \m, 5H), 7.0 (s, 1H), 3.9 (s, 1H), 3.65 (s, 3H) 3.5,3.3 (d,d, 2H), 3.25 (d, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.1 (d, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). Mass spectrum: m/e = 395.3 (p + 1). The amorphous solid was dissolved in isopropyl alcohol, and to this solution was added 0.2 ml of concentrated HCl. The mixture was stirred for 10 minutes and the solvent was evaporated to a brown solid. This solid was triturated with isopropyl ether, and then recrystallized from isopropyl alcohol/methanol to yield 75 mg of a white solid. TLC: Rf = 0.3 (10:1 chloroform/ methanol). Mass spectrum: m/e = 395.3 (p + 1).

Example 73

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,8]naphthyridin-2-one:

Step 1

3-Methoxy-6-nitro-2-vinyl-pyridine.

To a solution of 1.0 g (4.3 mmol) 2-bromo-3-methoxy-6-nitropyridine (J. Lombardino, *J. Med. Chem.* 1981, *24*, 39-42) in 25 ml of toluene was added 1.9 ml (6.4 mmol) of tri-n-butyl-vinyltin and a catalytic amount of bis(triphenylphosphine-palladium(II) chloride, and the reaction was refluxed under a nitrogen atmosphere for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was chromatographed on silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield 0.63 g of 3-methoxy-6-nitro-2-vinyl-pyridine as an oil. TLC: Rf = 0.5 (5:1 hexane/ethyl acetate). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.15 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.0 (s, 3H). Mass spectrum: m/e = 181.1 (p + 1).

Step 2

3-Methoxy-6-nitro-pyridine-2-carbaldehyde.

A solution of 0.63 g (3.5 mmol) 3-methoxy-6-nitro-2-vinyl-pyridine in 50 ml of CH_2Cl_2 and 10 ml of methanol was cooled to –70° C. Ozone was bubbled into the solution until a blue color persisted. The mixture was stirred for 60 minutes at –70°C and then quenched with excess dimethyl sulfide. The reaction was warmed to room temperature and the solvent evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and water. The pH of the solution was adjusted to 2.0 with 1N HCl and the mixture stirred for 30 minutes. The pH of the solution was then adjusted to 8.0 with 1N NaOH. The mixture was extracted with excess ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were combined, dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield 0.6 g of 3-methoxy-6-nitro-pyridine-2-carbaldehyde as a tan solid. TLC: Rf = 0.2 (1:1 ethyl acetate/hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.1 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 4.15 (s, 3H).

Step 3

2-[1,3]Dioxolan-2-yl-3-methoxy-6-nitro-pyridine.

A mixture of 0.55g (0.3 mmol) 3-methoxy-6-nitro-pyridine-2-carbaldehyde, 0.8 ml (15 mmol) of ethylene glycol, and 10 mg (catalytic amount) of p-toluene sulfonic acid was refluxed in 50 ml of toluene using a Dean-Stark trap to trap water. After 90 minutes, the reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was chromatographed on silica using 5:1 (chloroform/ethyl acetate) as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 0.6 g of 2-[1,3]dioxolan-2-yl-3-methoxy-6-nitro-pyridine as an oil. TLC: Rf = 0.9 (1:1 chloroform/ethyl acetate). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.25 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.0 (s, 3H). Mass Spectrum: m/e = 227.2 (p + 1).

Step 4

3-Benzenesulfonylmethyl-6-[1,3]dioxolan-2-yl-5-methoxy-2-nitro-pyridine.

-A mixture of 0.6 g (2.6 mmol) 2-[1,3]dioxolan-2-yl-3-methoxy-6-nitro-pyridine, 0.55g (2.9 mmol) of chloromethylphenylsulfone and 2.9 ml (2.9 mmol) of potassium t-butoxide (1M solution in THF) in 5 ml of DMF were combined at 5° C and stirred at ambient temperature for 18 hours. The reaction mixture was quenched with 25 ml of water and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were combined, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was chromatographed on silica using 5:1 chloroform/ethyl acetate as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 0.28 g of 3-benzenesulfonylmethyl-6-[1,3]dioxolan-2-yl-5-methoxy-2-nitro-pyridine as an oil. TLC: Rf = 0.4 (1:1 chloroform/ ethyl acetate). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.7 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.02 (s, 3H).). Mass Spectrum: m/e = 381.0 (p + 1).

Step 5

3-(6-[1,3]Dioxolan-2-yl-5-methoxy-2-nitro-pyridin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester.

A mixture of 0.28 g (0.73 mmol) 3-benzenesulfonylmethyl-6-[1,3]dioxolan-2-yl-5-methoxy-2-nitro-pyridine and 0.8 ml (0.73 mmol) of ethyl bromoacetate was dissolved in 10 ml of ethanol. To this solution was added 0.5 ml of potassium t-butoxide (1M in t-butyl alcohol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and the residue was added to 5 ml of water. The suspension was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield approximately 0.3 g of an oil. Mass spectrum: m/e = 325.1 (p + 1). This material was used directly in step 6.

Step 6

7-[1,3]Dioxolan-2-yl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,8]naphthyridin-2-one.

The oil isolated in step 5 was dissolved in 30 ml of ethanol and hydrogenated for 90 minutes at 50 PSI using 10% Pd/C as the catalyst. The reaction mixture was filtered and evaporated to yield the intermediate 3-(2-amino-6-[1,3]dioxolan-2-yl-5-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid ethyl ester as a dark oil. Mass Spectrum: m/e = 297.1 (p + 1). This material was dissolved in 10 ml of toluene and heated to reflux for 4 hours. The solution was cooled to room temperature and evaporated to yield 0.1g of 7-[1,3]dioxolan-2-yl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,8]naphthyridin-2-one as a dark oil. Mass spectrum: m/e = 251 (p + 1). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.10 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H). This material was used without further purification in step 7.

Step 7

3-Methoxy-8-methyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridine-2-carbaldehyde.

To a solution of 0.1 g (0.4 mmol) 7-[1,3]dioxolan-2-yl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,8]naphthyridin-2-one in 1 ml of DMF cooled to 5°C was added 0.5 ml (0.5 mmol) of potassium t-butoxide (1M solution in THF). The reaction mixture was stirred fo 30 minutes. To this mixture was added 0.06 ml (1 mmol) of methyl iodide and the reaction stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with 5 ml of water and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield intermediate 7-[1,3]dioxolan-2-yl-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,8]naphthyridin-2-one as a dark oil. Mass spectrum: m/e = 205.1 (p + 1). This material was dissolved in 5 ml of acetone containing 0.1 g of para-toluenesulfonic acid and refluxed for 2 hours. The reaction mixture was evaporated and the residue triturated with saturated $NaHCO_3$. This mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was dried (Na_2SO_4) and evaporated and the residue chromatographed on silica using 3:1 chloroform/ethyl acetate as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield 12 mg of 3-methoxy-8-methyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridine-2-carbaldehyde as an oil. Mass spectrum: m/e =

221.1 (p + 1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.1 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.90 (m, 2H).

Step 6

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,8]naphthyridin-2-one.

The 3-methoxy-8-methyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridine-2-carbaldehyde prepared in step 7 (12 mg; 0.05 mmol) was dissolved in 3 ml of dichloroethane. To this was added 25 mg (0.1 mmol) of 2-(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamine and 0.014 ml (0.1 mmol) of triethylamine, and the mixture was stirred for 60 minutes at room temperature. To this mixture was added 32 mg (0.15 mmol) of sodium triacetoxyborohydride, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with water and stirred at room temperature for 30 minutes. The pH of the mixture was adjusted to 2 with 1N HCl and extracted with ethyl acetate. The pH of the water layer was adjusted to 7.0 with sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The pH = 7 ethyl acetate extracts were combined, dried(Na_2SO_4) and evaporated to yield 7 mg of a yellow amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2-7.4 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d,d 2H), 3.30 (d. 1H), 3.10 (s, 3H), 3.0 (s, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.4 (m, 1H). Mass spectrum: m/e = 381.1 (p + 1). TLC: Rf = 0,4; (5:1 chloroform/methanol).

Example 74

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one:

Step 1

6-Methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one.

A 2.2g (8.7 mmol) solution of 3-(6-methoxy-3-nitro-pyridin-2-yl)-acrylic acid ethyl ester (M.Makosza, A. Tryuda *Synthesis*, 1987, 1142-1144) in 50 ml of ethanol containing a catalytic amount of 10% Pd/C was hydrogenated at 50 PSI for 2 hours. The reaction was filtered and the solvent evaporated to afford crude intermediate 3-(3-amino-6-methoxy-pyridin-2-yl)-propionic acid ethyl ester. This material was disolved in 5 ml of acetic acid and heated on a steam bath for 30 minutes. The solution was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was dissolved in 25 ml of ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$. The ethyl acetate solution was dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield a brown solid residue. This material was chromatographed on silica using 5:1 chloroform/ethyl acetate as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 1.2 g of 6-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one. TLC: Rf = 0.55 (5:1 ethyl acetate: hexane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.6 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.7 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e = 179.2 (p + 1).

Step 2

6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one.

A solution of 1.2 g (6.7 mmol) 6-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one in 15 ml of DMF was cooled to 5°C and to this solution was slowly added 6.7 ml (6.7 mmol) of potassium t-butoxide (1M solution in THF). The mixture was stirred for 10 minutes followed by addition of 0.46 ml (7.4 mmol) methyl iodide. After addition was complete, the reaction mixture was stirred for 1 hour at 5°C. The reaction mixture was poured into saturated NaCl. The mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on silica using 5:1 chloroform/ethyl acetate as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 0.83 g of 6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one. TLC Rf = 0.6 (1:10 ethyl acetate/chloroform). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e = 193.2 (p + 1).

Step 3

7-Bromo-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one.

To a solution of 0.6 g (3.1 mmol) 6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one in 8 ml of acetic acid was added 8 ml of water. To this mixture was added 0.32 ml (6.2 mmol) of bromine. The reaction mixture was heated to 60° C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into 50 ml of water. The suspension was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 0.69 g of 7-bromo-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one. TLC Rf = 0.8 (10:1 ethyl acetate/chloroform). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e = 271.2, 273.2 (p + 1,3).

Step 4

6-Methoxy-1-methyl-7-vinyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one.

A mixture of 690 mg (2.5 mmol) of 7-bromo-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one, 0.8 ml (2.7 mmol) of tri-n-butyl-vinyltin and 100 mg of bis(triphenylphosphine-palladium(II) chloride in 20 ml of dioxane was heated under nitrogen to 100° C for 6 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water and ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with water several times. To this ethyl acetate solution was added 1 ml of saturated KF, and the mixture filtered. The filtrate was dried, evaporated, and the residue chromatographed on silica using 1:5 ethyl acetate/hexanes as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to afford 200 mg of 6-methoxy-1-methyl-7-vinyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one. ^{1}H

NMR ($CDCl_3$) δ 7.28 (s, 1H), 6.90 (d,d 1H), 5.75 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (m, 2H) Mass spectrum: m/e = 219.3 (p + 1).

Step 5

2-Methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde.

A 1.1 g (5.0 mmol) solution of 6-methoxy-1-methyl-7-vinyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one in 50 ml of methylene chloride and 10 ml of methanol was cooled to –70° C. Ozone (via an ozone generator) was bubbled into the solution until a blue color was achieved. The reaction mixture was stirred at –70° C for 30 minutes and quenched with 4.0 ml of dimethyl sulfide. The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was poured into 50 ml of water. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated. This residue was chromatographed on silica using 10:1 chloroform/ethyl acetate as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield0.52 g of 2-methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde. TLC Rf = 0.4 (1:1 ethyl acetate: hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.18 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (m, 2H). Mass spectrum: m/e = 221.1, (p + 1).

Step 6

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one.

The 2-methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde prepared in step 5 (0.35g; 1.4 mmol) was dissolved in 20 ml of dichloroethane. To this was added 250 mg (1.1 mmol) of 2-(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamine and 0.4 ml (2.8 mmol) of triethylamine, and the mixture was stirred for 60 minutes at room temperature. To this mixture was added 0.7g (3.3 mmol) of sodium triacetoxyborohydride, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with water and stirred at room temperature for 30 minutes. The pH of the mixture was adjusted to 8.5 with Na_2CO_3. The organic layer was separated from the water layer. An additional 20 ml of water was added to the organic layer. The pH of the mixture was adjusted to 2 with 1N HCl and extracted with ethyl acetate. The pH of the water layer was adjusted to 7.5 with sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The pH = 7.5 ethyl acetate extracts were combined, dried (Na_2SO_4), and evaporated to yield 300 mg of 6-methoxy-1-methyl-7-[(2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2-7.4 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60,3.38 (d,d 2H), 3.30 (d. 1H), 3.10 (s, 3H), 3.0 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.45 (m, 1H). Mass spectrum: m/e = 381.1 (p + 1). TLC: Rf = 0.5; (5:1 chloroform/methanol).

Example 75

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6(S)-methyl-2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one:

By a procedure similar to the previous example 74: starting with 6(S)-methyl-2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamine (Scheme J) and 2-methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde (Example 74, step 5) and using the above coupling procedure (Example 74, step 6) 6-methoxy-1-methyl-7-[(6(S)-methyl-2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one was obtained. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2-7.4 (m, 5H), 7.0 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60,3.42 (d,d 2H) 3..45 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.85 (m, 3H), 1.1 (d, 3H). Mass spectrum: m/e = 395.2 (p + 1). TLC: Rf = 0.55; (5:1 chloroform/methanol). [47595-203, 276]

Example 76

7-[(6(S)-Ethyl-2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one:

By a procedure similar to the previous example 74: starting with *cis*-2-phenyl-3-amino-*trans*-6-ethyl-piperidine (scheme J) and 2-methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde (Example 74, step 5) and using the above coupling procedure (Example 74, step 6) 7-[(6-ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one was obtained. Using a CHIRALPAK AD (10X50 cm) and a mobil phase of 95:5 heptane/ ethanol containing 0.025% diethyl amine (flow rate = 275 ml/min) 7-[(6(S)-ethyl-2(S)-phenyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one (retention time 13.545 min) was isolated as a pure enantiomer. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82, 2.42 (d,d, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 6H), 1.7 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 0.9 (t, 3H). Mass spectrum: m/e = 409.2 (p + 1). The corresponding 7-[(6(R)-ethyl-2(R)-phenyl-piperidin-3(R)-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one enantiomer (retenton time 14.539 min) was also isolated. NMR and mass spectrum was identical to the above spectra.

Example 77

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one:

By a procedure similar to the previous example 74: starting with *cis*-2-phenyl-3-amino-*trans*-6-(n-propyl)-piperidine (Scheme J) and 2-methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde (Example 74, step 5) and using the above coupling procedure (Example 74, step 6) 7-[(6-ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one was obtained. Using a

CHIRALPAK AD (10X50 cm) and a mobil phase of 95:5 heptane/ ethanol containing 0.025% diethyl amine (flow rate = 275 ml/min) 6-methoxy-1-methyl-7-[(2(S)-phenyl-6(S)-propyl-piperidin-3(S)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one (retention time 11.479 min) was isolated as a pure enantiomer. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.80, 3.62 (d,d, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 0.9 (t, 3H). Mass spectrum: m/e = 423.2 (p + 1). The corresponding enantiomer 6-methoxy-1-methyl-7-[(2(R)-phenyl-6(R)-propyl-piperidin-3(R)-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one (retention time 11.592 min) was also isolated. NMR and mass spectrum was identical to the above spectra.

Example 78

6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-5-[(2R,S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To a stirred solution of 2R,S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamine (169 mg, 0.63 mmol) in 2 ml of methylene chloride under nitrogen, was added 6-methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (146 mg, 0.63 mmol) (prepared by the method described in Preparation 60). After 5 minutes, added sodium triacetoxyborohydride (401 mg, 1.9 mmol) and stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with methylene chloride and extracted (3x) with saturated $NaHCO_3$. The organics were dried over anhydrous $MgSO_4$, concentrated and the residue was chromatographed using 0.1% triethylamine, 5% methanol/ methylene chloride to yield the title compound (88 mg, 34% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.43 (3H, m), 1.54-1.67 (3H, m), 1.88-2.17 (5H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 3.24 (4H, s), 3.35-3.38 (1H, d), 3.58 (3H, s), 3.62-3.66 (1H, d), 3.86 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.95-6.99 (2H, t), 7.22-7.26 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 410 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4 mm column), 4.241.

Example 79

6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-5-[(2R-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3R-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

Preparative HPLC chiral separation (Chiralpak AD column, 5cm x 50 cm, Eluent: 85/15 Hexanes/Isopropanol, 0.025% Diethylamine, 50 ml/min) of 6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-5-[(2R,S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one yielded the title compound.(41 mg).

Example 80

6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-5-[(2S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

Preparative HPLC chiral separation (Chiralpak AD column, 5cm x 50 cm, Eluent: 85/15 Hexanes/Isopropanol, 0.025% Diethylamine, 50 ml/min) of 6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-5-[(2R,S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one yielded the title compound.(43 mg).

Example 81

5-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-6-[(2S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To a stirred solution of 2S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3S-ylamine (39 mg, 0.20 mmol) in 1 ml of methylene chloride under nitrogen, was added 5-methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carbaldehyde (46 mg, 0.20 mmol) (prepared by the method described in Preparation 61). After 5 minutes, added sodium triacetoxyborohydride (127 mg, 0.60 mmol) and stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with methylene chloride, then quenched with saturated $NaHCO_3$. A pH workup gave the title compound (16 mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42-1.45 (3H, m), 1.60-1.74 (4H, m), 2.14 –2.18(1H, d), 2.80-2.87 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.32-3.35 (1H, d), 3.46-3.49 (1H, d), 3.49 (3H, s), 3.67-3.69 (1H, d), 3.94 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.96-7.05 (3H, m), 7.30-7.32 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 410 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4 mm column), 4.235.

Example 82

5-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-6-[(2R-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3R-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To a stirred solution of 2R-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3R-ylamine (39 mg, 0.20 mmol) in 1 ml of methylene chloride under nitrogen, was added 5-methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carbaldehyde (46 mg, 0.20 mmol) (prepared by the method described in Preparation 61). After 5 minutes, added sodium triacetoxyborohydride (127 mg, 0.60 mmol) and stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with methylene chloride, then quenched with saturated $NaHCO_3$. A pH workup gave the title compound (21 mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42-1.45 (3H, m), 1.60-1.74 (4H, m), 2.14 –2.18(1H, d), 2.80-2.87 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.32-3.35 (1H, d), 3.46-3.49 (1H, d), 3.49 (3H, s), 3.67-3.69 (1H, d), 3.94 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.96-7.05 (3H, m), 7.30-7.32 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 410 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4 mm column), 4.314.

Example 83

5-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

To a stirred solution of 2S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3S-ylamine (39 mg, 0.20 mmol) in 1 ml of methylene chloride under nitrogen, was added 6-methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]napthalene-5-carbaldehyde (46 mg, 0.20 mmol) (prepared by the method described in Preparation 22 and/or 22A and/or 22B). After 45 minutes, added sodium triacetoxyborohydride (127 mg, 0.60 mmol) and stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2, then quenched with H_2O. A pH workup gave the title compound (69 mg). Prepared HCl salt in isopropanol and concentrated hydrochloric acid, azeotroped off the H_2O and recrystallized from methanol/ isopropanol. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.50 (1H, m), 1.65 (1H, m), 2.0(1H, d), 2.25 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.65 (1H, m), 3.65 (1H, d), 3.75 (3H, s), 3.85 (1H, d), 3.95 (1H, s), 4.2 (1H, d), 4.95 (1H, s), 7.05 (2H, d), 7.30 (3H, m), 7.75 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 410 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4 mm column), 4.210.

Example 84

5-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

To a stirred solution of 2S-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3S-ylamine (39 mg, 0.20 mmol) in 1 ml of methylene chloride under nitrogen, was added 6-methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]napthalene-5-carbaldehyde (46 mg, 0.20 mmol) (prepared by the method described in Preparation 22 and/or 22A and/or 22B). After 45 minutes, added sodium triacetoxyborohydride (127 mg, 0.60 mmol) and stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2, then quenched with H_2O. A pH workup gave the title compound (69 mg). Prepared HCl salt in isopropanol and concentrated hydrochloric acid, azeotroped off the H_2O and recrystallized from methanol/ isopropanol. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.50 (1H, m), 1.65 (1H, m), 2.0(1H, d), 2.25 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.65 (1H, m), 3.65 (1H, d), 3.75 (3H, s), 3.85 (1H, d), 3.95 (1H, s), 4.2 (1H, d), 4.95 (1H, s), 7.05 (2H, d), 7.30 (3H, m), 7.75 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 410 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4 mm column), 4.214.

Preparation 78a

1-Nitroheptan-4-one.

To 53.4 g (544 mmol) of 1-hexen-3-one in 250 mL of methanol and 294 mL (5440 mmol) of nitromethane was added as a slow, steady stream 30 mL (136 mmol) of 25% NaOMe in methanol. The resultant yellow solution was warmed to –5 °C over 1 h, and kept

between –5 °C and –10 °C for an additional 3 h. The solution was warmed to 0 °C for 1 h and was then quenched with 250 mL of saturated NH_4Cl. The mixture was diluted with 200 mL brine to aid in layer separation, and extracted with ether (2 x 250 mL). The combined ether extracts were washed with Brine, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated to give 75.7 g (88%) of a yellow liquid. ^1H NMR revealed the presence of ca. 10 % of 7-nitro-trideca-4, 10-dione arising from the combination of one molar equivalent of nitromethane with two molar equivalents of 1-hexen-3-one. The products are inseparable by silica gel chromatography (EtOAc/hexanes), so the material was generally used in the next step without purification. Title compound: mass spectrum *m/e* = 144 (M-1).

Preparation 79a-1

1-Nitrohexan-4-one.

To ethyl vinyl ketone (90.1 g, 1285 mmol) in 550 mL of methanol and 556 mL (10282 mmol) of nitromethane at –40 °C was added as a steady stream 84 mL (ca. 386 mmol) of 25% methanolic NaOMe. The resultant pale yellow slurry was allowed to warm to rt over 5 h, and was stirred overnight. The mixture was quenched with 300 mL of saturated NH_4Cl followed by 250 mL water and 250 mL brine. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2 (250 mL x 4). The extracts were treated with $MgSO_4$ and decolorizing carbon, filtered and concentrated to yield 154 g (92%) pale yellow liquid: 1H NMR: δ 4.43 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.56 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.25 (m, 2 H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

Preparation 79a-2

1-Nitrohexan-4-one.

To ethylvinylketone (41.4 g, 493 mmol) in MeOH (150 mL) and nitromethane (160 mL) was added sodium methoxide (ca. 123 mmol; 27 mL of a 25% solution in MeOH). The mixture was warmed to –10 °C over 30 min. After 1.5 h at –10 °C, the mixture was quenched with saturated NH_4Cl (250 mL) and water (250 mL). The mixture was pured into a separatory funnel and the lower organic layer was removed. The aqueous portion was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 250 mL) and the combined organic portions were dried with $MgSO_4$ and concentrated. The resultant liquid was reconcentrated from toluene (2 x 250 mL) followed by methanol (1 x 250 mL) to yield the desired material.

Preparation 80a

1-Nitropentan-4-one.

Prepared by a procedure similar to Preparation 79a-1. Mass spectrum m/e = 130 (M-1).

Preparation 81a

6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine.

The crude product (1-nitrohexan-4-one) was then dissolved in MeOH (90 mL) and trimethylorthoformate (90 mL) and treated with camphorsulfonic acid (5.7 g, 24.7 mmol). After

30 min was added ammonium acetate (75.9 g, 986 mmol) and MeOH (200 mL), followed by benzaldehyde (110 g, 1035 mmol). The solution was stirred for 7 h, and then seeded to induce crystallization. After stirring the resultant slurry overnight, the crystals were collected and rinsed with 300 mL of cold methanol to yield 100 g (53%) of benzylidene-(5,5-dimethoxy-2-nitro-1-phenyl-heptyl)-amine as a white powder. The material was dissolved in EtOAc (300 mL) and to the stirred solution was added a solution of p-toluenesulfonic acid (54.3 g, 286 mmol) in 300 mL of warm EtOAc. The mixture was stirred overnight and the resultant crystals were isolated and rinsed with 250 mL of EtOAc followed by 250 mL of ether to yield 92 g (48%) of the title compound as a white powder consisting of a ca. 1:1 cis/trans mixture. Mass spectrum calcd for $C_{13}H_{18}N_2O_2$ (M – pTsO$^-$) 233. Found 233.

Preparation 82a

6-Methyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine.

Prepared by a procedure similar to Preparation 81a. Mass spectrum m/e = 219 (M+1).

Preparation 83a

6-Propyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine.

Prepared by a procedure similar to Preparation 81a. Mass spectrum m/e = 247 (M+1).

Preparation 84a

6-Ethyl-3,3-dimethoxy-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine camphorsulfonate.

To 6-Methyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine (50.0 g, 216 mmol) in 180 mL MeOH was added 25% NaOMe/MeOH solution (180 mL, ca. 864 mmol). The solution was stirred at rt for 25 min, and then was added dropwise over 1 h to 2 M methanolic H_2SO_4 (1080 mL, 2160 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to rt and stirred for 3.5 h. The mixture was then poured carefully into a solution of 362 g (4320 mmol) of $NaHCO_3$ in 2 L of water. The mixture was then diluted with 2 L of ether and 1 L of water and stirred well for 5 min. The layers were separated and the aqueous portion was extracted with ether (1 x 2 L). The ether portion was extracted with 5% HOAc (aq) (3 x 750 mL). HOAc extracts were basified with 500 mL of saturated Na_2CO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 700 mL). The extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated to yield 33.2 g of a viscous red oil. The oil was dissolved in EtOAC (100 mL) and with vigorous stirring a solution of (+/-)-camphorsulfonic acid (31.3 g, 13.5 mmol) in 50 mL of warm THF was added. A precipitate formed within 30 s. The resultant thick slurry was diluted with EtOAc (100 mL) and cooled on ice. After 1 h the precipitate was collected via filtration and rinsed with EtOAc (200 mL) followed by ether (200 mL) to yield 48.0 g (47%) of an off-white powder: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.40-7.03 (comp, 3 H), 7.20-7.17 (comp, 2 H), 5.55 (s, 1 H), 3.4 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.11 (d, J = 14.6, 1 H), 3.06-2.96 (comp, 3 H), 2.65 (d, J = 14.6, 1 H), 2.54 (ddd, J = 4.2,

12, 15 Hz, 1 H), 2.38-2.22 (comp, 2 H), 2.08-2.16 (m, 1 H), 1.98 (t, J = 3.6 Hz, 1 H), 1.73-1.94 (comp, 3 H), 1.46 (par obsc m, 1 H), 1.44 (t, J = 7.8, 3 H), 1.19-1.28 (m, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H).

Preparation 85a

6-Methyl-3,3-dimethoxy-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine camphorsulfonate.

Prepared by a procedure similar to Preparation 84a.

Preparation 86a

6-Propyl-3,3-dimethoxy-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine camphorsulfonate.

Prepared by a procedure similar to Preparation 84a.

Preparation 87a

trans-6-Ethyl-3,3-dimethoxy-2-phenyl-piperidine.

The imine salt 6-Ethyl-3,3-dimethoxy-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine camphorsulfonate was partitioned between saturated $NaHCO_3$ (1 x 100 mL) and ether (2 x 100 mL).The extracts were washed with brine, dried with MgSO4 and concentrated. The resultant oil was dissolved in 40 mL THF and cooled to –78 °C. Triethylaluminum (35 mL, 35 mmol of a 1 M solution in heptane) was added and the solution was stirred for 10 min. This was followed by the addition of pre-cooled $LiAlH_4$ (39 mL, 39 mmol of a 0.5 M solution in THF), added rapidly via jacketed addition funnel at –78 °C. After stirring for 1 h, the mixture was quenched carefully via dropwise addition of 2 M Rochelle's salt solution. When vigorous bubbling stopped, the mixture was diluted with 100 mL of additional 2 M Rochelle's salt solution and stirred overnight. The mixture was then diluted with water and extracted once with ether. The extract was washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated to give 8.9 g (99%) of the title compound as a colorless oil: δ 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.25-7.40 (comp, 3 H), 4.15 (s, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 2.43 (m, 1 H), 1.91-2.10 (comp, 2 H), 1.68-1.74 (m, 1 H), 1.29-1.50 (comp, 3 H), 0.89 (t, J = 7.5, 3 H); mass spectrum m/e = 250 (base) [$C_{15}H_{23}NO_2$ (M+1) requires 250], 218.

Preparation 88a

trans-6-Methyl-3,3-dimethoxy-2-phenyl-piperidine.

Prepared by a procedure similar to Preparation 87a. Mass spectrum m/e = 236 (base) [$C_{15}H_{23}NO_2$ (M+1) requires 236], 204.

Preparation 89a

trans-6-Propyl-3,3-dimethoxy-2-phenyl-piperidine.

Prepared by a procedure similar to Preparation 87a. Mass spectrum m/e = 264 (base) [$C_{16}H_{23}NO_2$ (M+1) requires 264], 232.

Preparation 90a

3,3-Dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,3']bipyridinyl.

Prepared by a procedure similar to Preparation 87a. Mass spectrum m/e = 223 (M+1, base), 191.

Preparation 91a

6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-one oxime.

To a mixture of *trans*-6-Ethyl-3,3-dimethoxy-2-phenyl-piperidine (6.3 g, 25.3 mmol) and 17.5 g (253 mmol) of hydroxylamine hydrochloride in 250 ml of 50% aqueous acetonitrile was added 9.7 ml (126 mmol) of trifluoroaceuc acid. The resulting solution was heated to 60° C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to 5°C and the pH adjusted to 7.0 with saturated sodium bicarbonate. The mixture was extracted with methylene chloride. The methylene chloride extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield 5.1 g of a dark oil. The oil was dissolved in 70 ml of ethyl acetate and 30 ml of water and the pH adjusted to 3.4 with 1 N HCl. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The aqueous layer was then diluted with an equal volume of ethyl acetate and the pH adjusted to 7.5 with saturated sodium bicarbonate. The ethyl acetate layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated to yield 3.67 grams (66%) of product as a mixture of cis- and trans- oxime isomers. NMR ($CDCl_3$) δ 7.2-7.4 (m,5H), 5.75,4.7 (s, 1H), 1.1-3.4 (m, 8H), 0.9 (t. 3H): mass spectrum: m/e = 219 (base; m+1), 201.

Preparation 92a

(+/-)-6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-one oxime.

Prepared by a procedure similar to Preparation 91a. Mass spectrum 205 (M+1, base), 187.

Preparation 93a

6-Propyl-2-phenyl-piperidin-3-one oxime.

Prepared by a procedure similar to Preparation 91a. Mass spectrum 233 (M+1, base), 215.

Preparation 94a

1,4,5,6-Tetrahydro-2H-[2,3']bipyridinyl-3-one oxime.

Prepared by a procedure similar to Preparation 91a. Mass spectrum 191 (M+1, base), 173.

Preparation 95a

6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine.

6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-one oxime was dissolved in EtOH (20 mL) and hydrogenated at 52 p.s.i. over freshly prepared Raney Nickel catalyst (6.0 g of a wet slurry) for 20 h. The mixture was carefully filtered through celite and concentrated. The ditosylate salt was prepared by treatment with p-touenesulphonic acid (12.3 g, 65 mmol) in MeOH/EtOAc to

give 7.2 g (40%) of off-white crystals. Recrystallization from 2-propanol gave 3.80 g (21%) of a white powder: mass spectrum 205 (base), 188.

Preparation 96a

6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine.

Prepared by a procedure similar to Preparation 95a. Mass spectrum (M+1) = 191 (base), 174.

Preparation 97a

6-Propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine.

Prepared by a procedure similar to Preparation 95a. Mass spectrum (M+1) = 219 (base), 202.

Preparation 98a

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl-3-ylamine.

Prepared by a procedure similar to Preparation 95a. Mass spectrum (M+1) = 176.

Preparation 99a

Chiral salt resolution of (+/-)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine.

(2S, 3S, 6S)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine dibenzoyl-L-tartrate.

(+/-)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine (102 mg, 0.50 mmol) and (-) dibenzoyltartaric acid were dissolved by heating in 5 mL 2-propanol and 1 mL water. The resultant solid (26 mg, 25%) was determined to be 94% enriched in the (2S, 3S, 6S)-enantiomer.

Preparation 78b

Cis-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine.

To a flame dried round bottomed flask under nitrogen was added 250 mg (1.07 mmol) 6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine as a mixture of cis and trans isomers and 5 ml of anhydrous THF (TLC rf. = Trans 0.6; Cis 0.4; eluting solvent hexane: ethylacetate / 50:50).. The reaction mixture was cooled to – 78°C and 1.07 ml (1.07 mmol) of 1N lithium bis(trimethylsilyl)amide solution in THF was introduced. The reaction mixture was stirred for 20 min. and then quenched directly into a well stirred solution of 2 gm Baker Silica Gel (40uM Flash Chromatography Packing). The solids were filtered and the filtrate was concentrated in vacuo to afford an orange red oil, 0.23 gm (92 %) as the desired cis isomer, Cis-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine (TLC rf. = 0.4, hexane: ethylacetate / 50:50). Mass spectrum APCI (m/z) 233 (p+1).

Preparation 79b

(2S,3S,6S)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine

To a solution of Cis-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine prepared above (322 mg; 1.39 mmol) in 5 ml of THF at – 78°C was added 1.39 ml (1.39 mmol) of 1M triethylaluminum in hexane solution. The reaction mixture was stirred for 5 min prior to the

addition of 1.39 ml (1.39 mmol) 1M lithium aluminum hydride in THF and again stirred for 5 minutes. The reaction mixture was treated directly at –78 °C with 5 ml of 6N HCl solution and allowed to warm to room temperature. The mixture was treated with 1.81 gm of zinc dust (27.7 mmol) and then heated under reflux for 30 minutes. The mixture was allowed to cool and then treated with 20 % aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with saturated brine solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to a clear oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (25 mg/ml) and treated with 176mg (0.757 mmol) camphorsulfonic acid and then stirred overnight at room temperature. The resulting solids were filtered to afford 70 mg of mainly (2S,3S,6S)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine as the camphorsulfonic acid salt. Mass spectrum APCI (m/z) 204 (p+1).

Preparation 78c

Cis-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-1,2,3,4,-tetrahydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester.

A solution of the cis-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine (12 gm; 29.7 mmol) in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50 ml) and methylene chloride (100 ml) was treated with 5.08 ml (35.6 mmol) benzylchloroformate. The mixture was rapidly stirred and heated to 45 ° C for 3 hours followed by a return to ambient temperature. The layers were separated and the aqueous layer was washed once more with methylene chloride. The combined organic layers were concentrated and the residue was treated with isopropyl ether (80 ml). In this case, a solid precipitated. However, in the event that no precipitation occurred, the mixture was cooled to – 78 ° C for 2 hrs. The solids were collected as a first crop 4.92 gm (45 %). A second crop was obtained from the filtrate 1.18 gm (11 %). TLC and NMR identified this material as the cis isomer cis-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-1,2,3,4,-tetrahydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.4-7.1 (br.m, 10 H), 6.22 (d, 1H, J = 5Hz), 5.25-5.05 (br.m), 4.96 (br.t), 4.90 (m), 2.8-2.5 (m), 1.0 (t, 3H) ppm. Mass spectra m/z = 367 (p+1).

Preparation 79c

(2S, 3S, 6S)-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

To a three-neck flask with nitrogen inlet, addition funnel and magnetic stir bar was charged 81ml (1.05 mol) trifluoroacetic acid (TFA) and 80 ml of methylene chloride. The solution was cooled to – 15 ° C whereupon TFA as a white solid often precipitated. The addition funnel was charged with 38.75 gm (105.8 mmol) of Cis-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-1,2,3,4,-tetrahydro-2-H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester and 46.4 ml (291.0 mmol) triethylsilane in 45 ml of methylene chloride. The contents of the addition funnel were added slowly over 20 minutes to the reaction flask and stirring was continued for 15 minutes. The reaction was judged to be complete by TLC and was then evaporated in vacuo to I, as a thick red oil. The material was used directly in the next transformation. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ 7.4-7.0 (br.m, 10 H), 5.95 (d, 1H, J = 5Hz), 5.30-4.95 (br.m), 3.85 (br.t), 4.90 (m), 2.3-2.0 (m), 2.0-1.75 (m), 1.5-1.4 (m), 0.95 (t, 3H) ppm. Mass spectra m/z = 369 (p+1).

Preparation 80c

(2S,3S,6S)-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-piperidine.

(2S,3S,6S)-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (40 gm; 108 mmol) was dissolved in 80 ml of 30 % HBr in propionic acid at room temperature. There was a rapid evolution of gas and the desired product precipitated after 3 – 5 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The tan solids were collected, washed with ether and dried in vacuo to afford 29 gm of the (2S,3S,6S)-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-piperidine HBr salt. ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz): δ 7.4-7.2 (br.m, 5 H), 5.25 (m, 1H), 4.95 (d), 3.65 (br.m.), 2.4-2.0 (m), 1.9-1.55 (m), 0.85 (t, 3H) ppm. Mass spectra m/z = 235 (p+1).

Preparation 81c

(2S,3S,6S)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine.

To a 250 ml Parr bottle was charged 1 gm (3.18 mmol) of the (2S,3S,6S)-6-Ethyl-3-nitro-2-phenyl-piperidine HBr salt prepared above in 60 ml of methanol. To the resulting solutionwas added an excess of commercial Raney nickel which had been exhaustively washed with deionized water until the supernatant was pH 7.00. The reaction mixture was placed under 50 p.s.i. in a Parr Hydrogenator and shaken for 4 hrs. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was partitioned between methylene chloride and 1N NaOH. The combined organics were washed with brine and then dried and evaporated to afford 0.47 gm (72%) of crude racemic 6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine. Such racemate was resolved through the formation of a salt with (-)-O,O'-dibenzoyl-L-tarteric acid in isopropanol water. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.4-7.2 (br.m, 5 H), 4.05 (d), 3.0 (br.t), 2.90 (m), 1.98 (m), 1.75 (m), 1.6-1.4 (m), 0.80 (t, 3H) ppm. Mass spectra m/z = 205 (p+1).

Example 85

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine [or (2S,3S,6S)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine or (2R,3R,6R)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine] with 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde [or (1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde or (1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde]. Melting Point: 231-234 °C (dec); ^{1}H-NMR (dihydrochloride, 400 MHz, CD_3OD): δ 0.48 (app. q, J = 5.0 Hz, 1 H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.64 (ddd, J = 4.2, 9.1, 9.1 Hz, 1 H), 1.70-1.85 (comp, 3 H), 2.21 (ddd, J = 5.0, 7.5, 9.5 Hz, 1

H), 2.35-2.50 (comp, 3 H), 2.61 (ddd, J = 8.3, 8.3, 5.5 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.61 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.00 (m, 1 H), 4.14 (ab q, J = 13.3, 6.2 Hz, 2 H), 5.12 (d, J = 4.97 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 7.59-7.60 (m, 3 H), 7.80-7.82 (m, 2 H).

Mass spectrum APCI (m/z) 420 (p+1).

Example 86

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine [or (2S,3S,6S)-6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine or (2R,3R,6R)-6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine] with 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde [or (1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde or (1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde].

Mass spectrum APCI (m/z) 406 (p+1).

Example 87

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6-propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine [or (2S,3S,6S)-6-propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine or (2R,3R,6R)-6-propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine] with 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde [or (1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde or (1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde].

Mass spectrum APCI (m/z) 434 (p+1).

Example 88

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6-propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine [or (2S,3S,6S)-6-propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine or (2R,3R,6R)-6-propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine] with 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde.

Mass spectrum APCI (m/z) 422 (p+1).

Example 89

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6-ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine [or (2S,3S,6S)-6-ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine or (2R,3R,6R)-6-ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine] with 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde.

Mass spectrum APCI (m/z) 408 (p+1).

Example 90

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine [or (2S,3S,6S)-6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine or (2R,3R,6R)-6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine] with 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde.

Mass spectrum APCI (m/z) 394 (p+1).

Example 91

7-[((2S, 3S, 6S)-6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine with 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde Mass spectrum calcd for $C_{28}H_{38}N_3O_2$ (M+1) 423; found 423.

Example 92

7-[((2S, 3S, 6S)-6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine with 2-Methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde. Mass spectrum calcd for C25 H34 N4 O2 (M+1) 423; found 423.

Preparation 100

3-Benzylamino-3-methyl-butan-1-ol.

To a slurry of 3-Benzylamino-3-methyl-butyric acid (1.00 g, 4.83 mmol) in THF was added borane (9.7mmol, 9.7 mL of a 1.0 M solution in THF). After stirring for 1 h, the mixture was quenched by pouring into a mixture of 1 M HCl and crushed ice. The mixture was neutralized with K_2CO_3 and extracted 1 x with $CHCl_3$. The material was dried via passage

through cotton and concentrated to give 441 mg (47%) of the title compound: Rf 0.40 (12:88 MeOH/$CHCl_3$).

Preparation 101

(3-Hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester.

To 3-Benzylamino-3-methyl-butan-1-ol (3.75 g, 36.0 mmol) in 30 mL THF and 76 mL water was added $NaHCO_3$ (4.0 g, 47.6 mmol) followed by di-tert-butyldicarbonate (7.8 g, 36 mmol). After stirring overnight, the mixture was washed with 2 M $NaHSO_4$ (3 x 30 mL) followed by brine. Concentration gave 5.13 g (70%) of the title compound as a colorless oil: mass spectrum (M – 100) = 103.

Preparation 102

(1,1-Dimethyl-3-oxo-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester.

(3-Hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (6.0 g, 30 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) and treated with Dess-Martin periodinane (20.0 g, 44 mmol). After stirring overnight 50 mL of water was added followed by $NaHCO_3$ and $Na_2S_2O_3$. The resultant mixture was stirred vigorously for 30 min and then was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The extracts were dried with $MgSO_4$ and concentrated to give 3.26 g (54%) of an orange oil. This material was used in the next step without purification.

Preparation 103

(3-Hydroxy-1,1-dimethyl-4-nitro-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester.

(1,1-Dimethyl-3-oxo-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (3.20 g, 16 mmol) was dissolved in EtOH (10 mL). Nitromethane (976 mg, 16 mmol) was added followed by NaOH solution (640 mg in 1.6 mL water) added dropwise. The pH of the solution was reduced to ca. 6.0 with HOAc and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). Extracts were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated. Chromatography (9:1 hexanes/EtOAc) gave 2.17 g (52%) of a pale yellow oil: mass spectrum 144.

Preparation 104

(1,1-Dimethyl-4-nitro-but-3-enyl)-carbamic acid tert-butyl ester.

To (3-Hydroxy-1,1-dimethyl-4-nitro-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester (2.00 g, 7.6 mmol) and triethylamine (2.73 g, 27.0 mmol) in 50 mL CH_2Cl_2 at –10 °C was added dropwise over 5 min. methanesulfonyl chloride. The mixture was warmed to rt for 1 h, and then was diluted with water and extracted with CH2Cl2 (3 x 30 mL). The extracts were washed sequentially with 1% HCl , water and brine and were dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography (10:1 hexane/EtOAc) gave 1.07 g (60%) of a colorless oil: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) d 7.1-7.4 (comp, 2 H), 2.72 (d, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.46(s, 9 H), 1.31 (s, 6 H).

Preparation 105

(1,1-Dimethyl-4-nitro-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester.

To (1,1-Dimethyl-4-nitro-but-3-enyl)-carbamic acid tert-butyl ester (2.0 g, 8.2 mmol) in 20 mL of EtOH was added $NaBH_4$ (500 mg, 13.5 mmol). The mixture was stirred 1 h and then quenched with saturated NH_4Cl (40 mL). The solution was extracted with EtOAc (2 x 25 mL), the extracts were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography (10:1 hexane/EtOAc) gave 1.57 g (78%) of a colorless oil: mass spectru m/e = 147 (M-100).

Preparation 106

1,1-Dimethyl-4-nitro-butylamine trifluoroacetate.

To (1,1-Dimethyl-4-nitro-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1.0 g, 4.0 mmol) in 25 mL CH_2Cl_2 at –10 °C was added 2.5 mL TFA. The mixture was warmed to rt and monitored by TLC. When judged complete by TLC analysis, the mixture was concentrated to give the 518 mg (88%) of the title compound as an orange oil: mass spectrum m/e = 147 (M+1).

Preparation 107

trans-2,2-Dimethyl-5-nitro-6-phenyl-piperidine.

To 1,1-Dimethyl-4-nitro-butylamine (0 mg, 0.344 mmol) in 1 mL of MeOH was added NH_4OAc (53 mg, 0.69 mmol) and benzaldehyde (69 mg, 0.688 mmol). The mixture was stirred at rt overnight, diluted with water, and extracted with $CHCl_3$. The extracts were dried via filtration through cotton and concentrated. Chromatography (20:1 hexanes/EtOAc) gave 17 mg (21%) of a white solid: mass spectrum m/e = 235 (M + 1).

Preparation 108

cis-2,2-Dimethyl-5-nitro-6-phenyl-piperidine.

The trans nitropiperidine (500 mg, 2.45 mmol) was dissolved in 10 mL methanol and treated with 4 mL of 25% NaOMe/MeOH solution. After stirring for 30 min the reaction was added dropwise to a slurry of 5 g of silica gel in EtOAc. The silica gel was removed via filtration and the filtrate was concentrated. Silica gel chromatography (1:9 EtOAc/hexanes) gave 155 g (32%) of the title compound and 227 mg of trans-starting material. Title compound: mass spectrum m/e 205 (M+1).

Preparation 109

6,6-Dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine.

To 2,2-Dimethyl-5-nitro-6-phenyl-piperidine in 0.4 mL of THF was added 0.2 mL of 6 M HCl and 100 mg (1.5 mmol) of zinc powder. The mixture was stirred at rt until complete by TLC analysis. The mixture was filtered through celite, rinsing with 5 mL of water. The aqueous solution was washed with Et_2O (3 x 5 mL) and was then basified with 1 N NaOH to pH = 12. The mixture was extracted with CHCl3 and the extracts were dried via filtration through a plug

of cotton and concentrated to give 6 mg (69%) of the title compound as a colorless oil: mass spectrum m/e = 205 (M + 1).

Example 93

7-[(6,6-Dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to the previous examples 9 and 9A: prepared through the reaction of 6,6-dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine with 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde. Mass spectrum calcd for $C_{25}H_{34}N_3O_2$ (M+1) 408; found 408.

Preparation 110

3-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2,2']bipyridinyl-6-one.

To 4-Nitro-butyric acid methyl ester (29.4 g, 200 mmol) in 350 mL of EtOH was added pyridine-3-carboxaldehyde (21.4 g, 200 mmol). The mixture was refluxed overnight, and the was cooled to ice-bath temperature. The solids were collected via filtration, rinsing with cold EtOH followed by ether to give 36.8 g (83%) of a pale yellow solid: mass spectrum m/e = 221 (M + 1).

Preparation 111

3,3-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2,3']bipyridinyl-6-one.

The lactam 3-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2,3']bipyridinyl-6-one was dissolved in 2.6 M methanolic sodium methoxide (160 mL) and stirred at rt for 40 min. The solution was then added dropwise to 4M methanolic sulfuric acid (300 mL) at −10 °C. The resultant green solution was warmed to room temperature and stirred for 2 h. The bulk of the methanol was removed under vacuum and the viscous liquid remaining was diluted with 300 mL of CH_2Cl_2. With stirring, the mixture was carefully diluted with 1 L of satd $NaHCO_3$. The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (6 x 500 mL) and the extracts were dried via passage through a cotton wad and concentrated. The residue was re-concentrated from 250 mL of EtOAc to near-dryness. The resultant precipitate was collected via filtration and washed with ice-cold, 1:1 Et2O/EtOAc followed by Et_2O to give 13.2 g (41%) of a white solid: mass spectrum m/e = 237 (M+1), 205.

Preparation 112

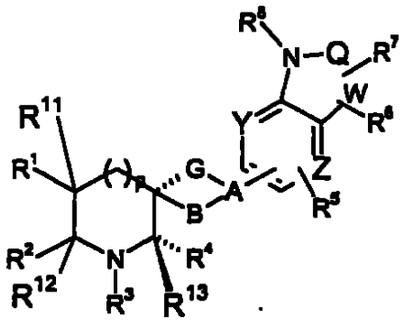
3,3-Dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,3']bipyridinyl.

To 3,3-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2,3']bipyridinyl-6-one (1.0 g, 421 mmol) in 3 mL THF was added borane-dimethylsulfide complex (3.0 mL, 6.0 mmol of a 2 M solution in THF) at 0 °C. The solution was stirred at rt overnight, and was then quenched with methanol and heated at reflux for 2 h. The methanol was removed under vacuum and the residue was partitioned between water and chloroform. The mixture was acidified to pH = 3 and washed with $CHCl_3$ (3 x 10 mL). The aqueous material was then basified to pH = 8 with solid $NaHCO_3$

and then was extracted with $CHCl_3$ (3 x 15 mL). The extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated to give 812 mg (86%) of a pale yellow oil: mass spectrum m/e = 223.

CLAIMS

1. A compound of the formula



I

wherein Q is C=NH, $C=CH_2$, C=S, C=O, SO or SO_2;

A is CH, CH_2, $C(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $CH(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $C(CF_3)$ or $CH(CF_3)$, with the proviso that when B is present, A must be either CH, $C(C_1\text{-}C_8)$alkyl or $C(CF_3)$;

B is absent or is methylene or ethylene;

each of Y and Z is N or CH, with the proviso that Y and Z can not both be N;

G is $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ or $O(CH_2)_q$, wherein q is zero or one;

with the proviso that when q is zero, G is NH_2, SH or OH;

W is a one carbon linking group (i.e., methylene) or a saturated or unsaturated two or three carbon linking group, wherein each of the foregoing W groups can optionally be substituted with one substituent R^7 or two substituents R^7 and R^8, or W is a one carbon linking group that forms, together with a 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group that forms, together with a separate 1, 2 or 3 carbon chain, a fused 3, 4 or 5 membered ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group, wherein one of the two carbons in the chain forms, together with a separate 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

p is zero, one or two;

R^3 is selected from hydrogen, COR^9, CO_2R^9, optionally substituted phenyl, optionally substituted heterocyclic rings, and optionally substituted $(C_1\text{-}C_8)$alkyl wherein one of the CH_2 groups of said $(C_1\text{-}C_8)$ alkyl may optionally be replaced with a sulfur, oxygen or carbonyl group and wherein said $(C_1\text{-}C_8)$alkyl can optionally be substituted with from one to three substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from hydroxy, oxo, phenyl-$(C_1\text{-}C_3)$alkoxy, phenyl, cyano, halo, optionally substituted heterocyclic rings, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, and $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are selected, independently, from 3 to 7 membered saturated or unsaturated monocyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, and 8 to 12 membered saturated or unsaturated bicyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, wherein said heteroatoms are selected, independently, from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that there can not be two adjacent ring oxygen atoms or two adjacent ring sulfur atoms in either the monocyclic or bicyclic heterocyclic rings, and with the proviso that heterocyclic rings formed from NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$ must contain at least one nitrogen atom;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, independently selected from oxo, hydroxy, thioxo, halo, cyano, phenyl, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, wherein m is zero, one or two, and $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from halo, CF_3, methoxy and phenyl;

and wherein the phenyl groups of R^3 and the phenyl substituents in the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substitutents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, wherein m is zero, one or two, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, $(C_1$-$C_6)$alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and $(C_2$-$C_6)$alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are selected, independently, from hydrogen and $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, that are selected, independently, from hydroxy, oxo, $(C_1$-$C_6)$alkoxy and cyano;

or R^1 and R^2, together with the carbon atoms to which they are attached, or R^2 and R^3, together with the carbon and nitrogen to which they are attached, respectively, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or R^1 and R^2, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^1 and R^2 or by R^2 and R^3 can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from halo, oxo, NR^9R^{10}, $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero

to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

or R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, or R^{12} and R^{13}, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^{12} and R^{13} can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from NR^9R^{10}, halo, phenyl-S-, phenyl-SO-, phenyl-SO_2-, oxo, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms:

with the proviso that no more than one of R^1 and R^2, R^2 and R^3, and R^{12} and R^{13} can form a ring;

R^4 is selected from phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-thienyl, and pyrimidyl, wherein R^4 can be optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero or one substituent, selected, independently, from halo, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_6) alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

R^5 and R^6 are selected, independently, from hydrogen, -SO(C_1-C_6)alkyl, -SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2-aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

R^6 and R^7 are selected, independently, from -SO(C_1-C_6)alkyl, -SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2-aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to

two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

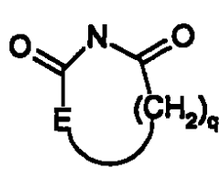
or R^9 and R^{10}, when R^3 is NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$, can form, together with the nitrogen to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom;

and wherein the phenyl groups in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 and the phenyl moiety of phenyl (C_1-C_2)alkyl in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

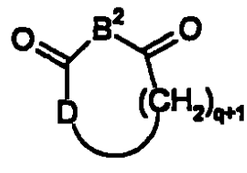
with the proviso that: (a) R^8 can not be halo, hydroxy, cyano, aryloxy, heteroaryloxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_6)alkoxy or methyl substituted with from 1-3 fluorine atoms; and (b) when Q is C=O or C=S, and Y and Z are both carbon, and W is a methylene, ethylene or propylene group that is optionally substituted with (C_1-C_6)alkyl or fluoro substituted (C_1-C_6)alkyl, and all of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are hydrogen, and R^5, R^6, R^7, and R^8 are selected from hydrogen, halo, (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, (C_1-C_6) alkoxy optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, then R^3 can not be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein R^3 is an optionally substituted heterocyclic ring, or an alkyl group substituted with an optionally substituted heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring is selected from the following: pyrimidinyl, benzoxazolyl, 2,3-dihydro-3-oxobenzisosulfonazol-2-yl, morpholin-1-yl, thiomorpholin-1-yl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, furyl, pyridyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, quinolyl, thiazolyl, and thienyl, and groups of the formulas



and



wherein B^2 and D are selected from carbon, oxygen and nitrogen, and at least one of B^2 and D is other than carbon; E is carbon or nitrogen; q is an integer from 1 to 5; any one of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be optionally substituted with (C_1-C_6)alkyl

or (C_1-C_8) spiroalkyl; and either any one pair of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be bridged by a one or two carbon atom linkage, or any one pair of adjacent carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may form, together with from one to three carbon atoms that are not members of the carbonyl containing ring, a (C_3-C_5) fused carbocyclic ring.

3. A compound according to claim 1, wherein B is absent and A is CH_2.

4. A compound according to claim 1, wherein Q is a carbonyl group.

5. A compound according to claim 1, wherein Y and Z are both CH.

6. A compound according to claim 1, wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

7. A compound according to claim 1, wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

8. A compound according to claim 1, wherein R^3 is hydrogen.

9. A compound according to claim 1, wherein R^3 is CO_2R^9.

10. A compound according to claim 1, wherein B is absent, G is NH and A is CH_2.

11. A compound according to claim 1, wherein W is ethylene.

12. A compound according to claim 1, wherein R^4 is phenyl.

13. A compound according to claim 1, wherein R^4 is phenyl and R^8 is hydrogen.

14. A compound according to claim 1, wherein p is one.

15. A compound according to claim 1, wherein R^2 is (C_1-C_8)alkyl.

16. A compound according to claim 1, wherein R^2 is (C_1-C_8)alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

17. A compound according to claim 1, wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

18. A compound according to claim 1, wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from methyl and ethyl.

19. A compound according to claim 1, wherein Y is CH.

20. A compound according to claim 3, wherein Q is a carbonyl group.

21. A compound according to claim 1, wherein Y is CH and Z is nitrogen.

22. A compound according to claim 2, wherein Q is a carbonyl group.

23. A compound according to claim 2, wherein Y is CH and Z is CH.

24. A compound according to claim 1, wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_8)alkyl and CF_3.

25. A compound according to claim 1, wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_8)alkyl and CF_3.

26. A compound according to claim 1, wherein Q is SO.

27. A compound according to claim 1, wherein Q is SO_2.

28. A compound according to claim 1, wherein Y is nitrogen and Z is CH.

29. A compound according to claim 1, wherein Q is C=S.

30. A compound according to claim 3 wherein R^8 is hydrogen.

31. A compound according to claim 1 wherein R^3 is a heterocyclic ring.

32. A compound according to claim 1 wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring.

33. A compound according to claim 1 wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring selected from imidazolyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, benzoxazol-2-yl, and 5-oxo-pyrrolidin-2-yl.

34. A compound according to claim 1 wherein R^4 is optionally substituted pyridyl.

35. A compound according to claim 1 wherein R^2 and R^{12} are selected from (C_1-C_3)alkyl.

36. A compound according to claim 32 wherein Q is a carbonyl group.

37. A compound according to claim 2 wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

38. A compound according to claim 2 wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

39. A compound according to claim 3 wherein R^3 is hydrogen.

40. A compound according to claim 3 wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

41. A compound according to claim 3 wherein R^3 is CO_2R^8.

42. A compound according to claim 3 wherein G is NH.

43. A compound according to claim 3 wherein W is ethylene.

44. A compound according to claim 3 wherein R^4 is phenyl.

45. A compound according to claim 3 wherein R^4 is phenyl and R^8 is hydrogen.

46. A compound according to claim 3 wherein p is one.

47. A compound according to claim 3 wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl.

48. A compound according to claim 3 wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

49. A compound according to claim 3 wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

50. A compound according to claim 3 wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from hydrogen, methyl, ethyl and propyl.

51. A compound according to claim 3 wherein both R^2 and R^{12} are other than hydrogen.

52. A compound according to claim 3 wherein Y is CH.

53. A compound according to claim 3 wherein Y is CH and Z is CH.

54. A compound according to claim 2 wherein Y is CH and Z is nitrogen.

55. A compound according to claim 3 wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

56. A compound according to claim 3 wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

57. A compound according to claim 3 wherein Q is SO.

58. A compound that is selected from isomers and mixtures of isomers of the following compounds, wherein said isomers or mixtures of isomers have the stereochemistry depicted in structural formula I:

7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-methoxy-benzyl)-(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-{[1-(Imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-8-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl- piperidin-1-yl]-2-pyridin-3-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-4-yl-ethanone;

2-Imidazol-1-yl-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone;

2-Dimethylamino-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone

3-(2-Benzyloxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-ethanone;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

7-[[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-2-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Dibenzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxy-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-chroman-4-one;

(5-Methyl-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2,2-Dimethyl-chroman-6-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(1H-Benzoimidazol-5-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

1-{2-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-phenyl}-pyrrolidin-2-one;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-[3-(pyridin-2-yloxy)-benzyl]-amine

[3-(4-Methoxy-phenoxy)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amine;

Furan-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-3-ylmethyl-amine;

(3-Methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Benzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Ethyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-7-[[1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Furan-3-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5,7-Dimethoxy-1H-indol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Oxy-quinoxalin-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-quinoxalin-2-ylmethyl-amine;

7-{[1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-[2-phenyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-3-yl]-amine;

6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

3-(2-Cyclopropoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

[1-(2-Methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

6-Hydroxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-{[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

[3-Chloro-2-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-Ethyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin 2-one;

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-2-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b- tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-yl-methyl)- (2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3,-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

59. A compound according to claim 1, selected from the group consisting of:

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[((2S,3S,6S)-6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2-one;

7-[(6,6-Dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[((2S,3S,6S)-6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

5-[(5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(5-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-5-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2^6-benzo[c][1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-spirocyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-spirocyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

(1S, 1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(1S,2S,5R)-(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R, 1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(1R,2R,5S)-(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-(1S,2S,5R) 1-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-amine;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-(1R,2R,5S) 1-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-amine;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1S,2S,5R)-(1-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-amine)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2^6-benzo[c][1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

60. A compound according to claim 59, selected from the group consisting of:

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one monohydrochloride;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one monohydrochloride;

5-[(5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(5-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride; and

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-5-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one monohydrochloride.

61. A compound according to claim 59, selected from the group consisting of:

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

(1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(D)-lactate;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(D)-lactate;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(D)-lactate;

5-[(5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(5-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate; and

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-5-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(D)-lactate.

62. A compound according to claim 59, selected from the group consisting of:

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2S,3S,6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-5-[(2R,3R,6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(L)-lactate;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one mono-(L)-lactate;

5-[(5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(5-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate; and

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-5-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one mono-(L)-lactate.

63. A compound that is selected from isomers and mixtures of isomers of the following compounds, wherein said isomers or mixtures of isomers have the sterochemistry depicted in structural formula I:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Tert-butyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isobutyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,4']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexane-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-(-4-fluorophenyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,2']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-5-methoxy-1,1-dimethyl-indan-2-one;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

64. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobias, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

65. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease,

senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias. and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

66. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; human immunodeficiency virus (HIV) infections; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

67. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas,

neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

68. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease disorders, caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

69. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolIasis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

70. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social

phobias, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

71. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

72. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; human immunodeficiency virus (HIV) infections; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

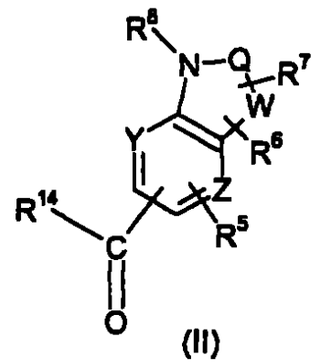
73. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

74. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease, disorders caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

75. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolIasis; blood flow disorders caused by vasodilation and

vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

76. A compound of the formula



(II)

wherein Q is C=NH, C=CH_2, C=S, C=O, SO or SO_2;

each of Y and Z is N or CH, with the proviso that Y and Z can not both be N;

W is a one carbon linking group (i.e., methylene) or a saturated or unsaturated two or three carbon linking group, wherein each of the foregoing W groups can optionally be substituted with one substituent R^7 or two substituents R^7 and R^6, or W is a one carbon linking group that forms, together with a 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group that forms, together with a separate 1, 2 or 3 carbon chain, a fused 3, 4 or 5 membered ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group, wherein one of the two carbons in the chain forms, together with a separate 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

R^5 and R^6 are selected, independently, from hydrogen, -SO(C_1–C_6)alkyl, -SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2–aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

R^6 and R^7 are selected, independently, from -SO(C_1–C_6)alkyl, -SO_2-(C_1–C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2–aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

and wherein the phenyl groups in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 and the phenyl moiety of phenyl (C_1-C_2)alkyl in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms; and

R^{14} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or CF_3;

with the proviso that: (a) R^6 can not be halo, hydroxy, cyano, aryloxy, heteroaryloxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_6)alkoxy or methyl substituted with from 1-3 fluorine atoms;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

77. A compound according to claim 76, selected from the group consisting of:

5-Dimethoxymethyl-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1S,1aR)-5-Dimethoxymethyl-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(1R,1aS)-5-Dimethoxymethyl-6-methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde;

(1S,1aR)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde;

(1R,1aS)-6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbaldehyde;

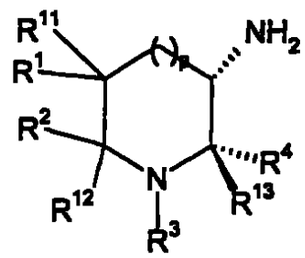
6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbaldehyde;

3-Methoxy-8-methyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridine-2-carbaldehyde;

2-Methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carbaldehyde;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

78. A compound of the formula T-NH_2 wherein T-NH_2 is



and wherein p is zero, one or two;

R^3 is selected from hydrogen, COR^9, CO_2R^9, optionally substituted phenyl, optionally substituted heterocyclic rings, and optionally substituted (C_1-C_8)alkyl wherein one of the CH_2 groups of said (C_1–C_8) alkyl may optionally be replaced with a sulfur, oxygen or carbonyl group and wherein said (C_1-C_8)alkyl can optionally be substituted with from one to three substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from hydroxy, oxo, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, halo, optionally substituted heterocyclic rings, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, and (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are selected, independently, from 3 to 7 membered saturated or unsaturated monocyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, and 8 to 12 membered

saturated or unsaturated bicyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, wherein said heteroatoms are selected, independently, from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that there can not be two adjacent ring oxygen atoms or two adjacent ring sulfur atoms in either the monocyclic or bicyclic heterocyclic rings, and with the proviso that heterocyclic rings formed from NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$ must contain at least one nitrogen atom;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, independently selected from oxo, hydroxy, thioxo, halo, cyano, phenyl, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, wherein m is zero, one or two, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from halo, CF_3, methoxy and phenyl;

and wherein the phenyl groups of R^3 and the phenyl substituents in the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substitutents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, wherein m is zero, one or two, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_6)alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, that are selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy and cyano;

or R^1 and R^2, together with the carbon atoms to which they are attached, or R^2 and R^3, together with the carbon and nitrogen to which they are attached, respectively, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or R^1 and R^2, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^1 and R^2 or by R^2 and R^3 can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from halo, oxo, NR^9R^{10}, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

or R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected,

independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, or R^{12} and R^{13}, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^{12} and R^{13} can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from NR^9R^{10}, halo, phenyl-S-, phenyl-SO-, phenyl-SO_2-, oxo, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms:

with the proviso that no more than one of R^1 and R^2, R^2 and R^3, and R^{12} and R^{13} can form a ring;

R^4 is selected from phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-thienyl, and pyrimidyl, wherein R^4 can be optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero or one substituent, selected, independently, from halo, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_6) alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

or R^9 and R^{10}, when R^3 is NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$, can form, together with the nitrogen to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

79. A compound according to claim 78, selected from the group consisting of:

.6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

(2S,3S, 6S)-6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

(2R,3R, 6R)-6-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

(2S,3S,6S)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

(2R,3R,6R)-6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

5-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

5-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

5-propyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

5,5-diethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

5,5-dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

6,6-dimethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamine;

8-Benzyl-1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine;
(1S,2S,5R) or (1R,2R,5S) 1-Phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine;
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

COMPUESTOS QUE CONTIENEN BENZAMIDO-PIPERIDINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

La presente invención se refiere a ciertos compuestos que contienen benzamido-piperidina y compuestos relacionados que presentan actividad como antagonistas del receptor NK-1, (por ejemplo, los antagonistas del receptor de la sustancia P), a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en el tratamiento y prevención de trastornos del sistema nervioso central, trastornos inflamatorios, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, trastornos gastrointestinales, trastornos causados por el *helicobacter pylori*, trastornos del sistema inmunitario, incontinencia urinaria, dolor, migraña, emesis, angiogénesis y otros trastornos.

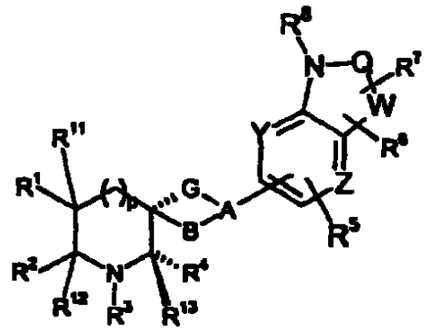
La sustancia P es un undecapéptido presente en la naturaleza que pertenece a la familia de péptidos de la taquiquinina, siendo estos denominados así por su acción estimuladora activa sobre el tejido muscular liso. Más especialmente, la sustancia P es un neuropéptido farmacéuticamente activo que es producido en los mamíferos (habiendo sido aislado originalmente del intestino) y posee una secuencia característica de aminoácidos que está ilustrada por D. F. Veber *et al.* en la patente de Estados Unidos 4.680.283. La extensa implicación de la sustancia P y otras taquiquininas en la patofisiología de numerosas enfermedades ha sido ampliamente demostrada en la técnica.

La solicitud de la patente internacional WO 97/03066, publicada el 30 de enero de 1997, y la solicitud de la patente de Estados Unidos 08/98004, presentada el 9 de mayo de 1996, se refieren a compuestos de benzolactamas y ciclo-ticamidas sustituidas que presentan actividad como antagonistas del receptor de la sustancia P. Otros antagonistas del receptor de la sustancia P que contienen un resto bicíclico condensado están mencionados en los siguientes documentos: la solicitud de la patente de Estados Unidos 09/011.271, presentada el 10 de junio de 1996; la solicitud de la patente provisional de Estados Unidos 60/132.858, presentada el 6 de mayo de 1999; la solicitud de la patente de Estados Unidos 09/402.630, presentada el 26 de octubre de 1998; y la solicitud de la patente internacional WO 99/13883, publicada el 23 de junio de 1994.

Las solicitudes de las patentes mencionadas se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



I

donde Q es C=NH, $C=CH_2$, C=S, C=O, SO o SO_2;

A es CH, CH_2, C-alquilo (C_1-C_6), CH-alquilo (C_1-C_6), $C(CF_3)$ o $CH(CF_3)$, con la condición de que cuando B está presente, A debe ser o CH, o C-alquilo (C_1-C_6) o $C(CF_3)$;

B está ausente o es metileno o etileno;

cada uno de Y y Z es N o CH, con la condición de que Y y Z no pueden ser ambos N;

G es $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ u $O(CH_2)_q$, donde q es cero o uno;

con la condición de que cuando q es cero, G es NH_2, SH u OH;

W es un grupo de unión de un carbono (esto es, metileno) o un grupo de unión saturado o insaturado de dos o tres carbonos, donde cada uno de los anteriores grupos W puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente R^7 o dos sustituyentes R^7 y R^6, o W es un grupo de unión de un carbono que forma, junto con una cadena de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos que forma, junto con una cadena separada de 1, 2 o 3 carbonos, un anillo condensado de 3, 4 o 5 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos, donde uno de los dos carbonos de la cadena forma, junto con una cadena separada de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

p es cero, uno o dos;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, COR^9, CO_2R^9, fenilo opcionalmente sustituido, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido donde uno de los grupos CH_2 de dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con un azufre, oxígeno o grupo carbonilo y donde dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre hidroxi, oxo, fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, halo, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, y alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con

cero a tres átomos de flúor;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 se seleccionan, independientemente, entre anillos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, y anillos bicíclicos saturados o insaturados de 8 a 12 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde dichos heteroátomos se seleccionan, independientemente, entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que no puede haber dos átomos de oxígeno adyacentes en el anillo o dos átomos de azufre adyacentes en el anillo en ninguno de los anillos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos, y con la condición de que los anillos heterocíclicos formados por NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$ deben contener al menos un átomo de nitrógeno;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados, entre oxo, hidroxi, tioxo, halo, ciano, fenilo, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, donde m es cero, uno o dos y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo, CF_3, metoxi y fenilo;

y donde los grupos fenilo de R^3 y los sustituyentes fenilo en los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, donde m es cero, uno o dos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

cada uno de R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6) y ciano;

o R^1 y R^2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R^2 y R^3, junto con el carbono y el nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos

átomos de azufre adyacentes; o R^1 y R^2, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^1 y R^2 o por R^2 y R^3, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre halo, oxo, NR^9R^{10}, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

o R^{12} y R^{13}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, o R^{12} y R^{13}, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^{12} y R^{13}, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre NR^9R^{10}, halo, fenil-S-, fenil-SO-, fenil-SO_2-, oxo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

con la condición de que no más de uno de R^1 y R^2, R^2 y R^3, y R^{12} y R^{13} pueden formar un anillo;

R^4 se selecciona entre fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-tienilo, y pirimidilo, donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, seleccionados, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

R^5 y R^8 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor,

preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

R^6 y R^7 se seleccionan, independientemente, entre -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

cada R^9 y cada R^{10} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6), fenilo y CF_3;

o R^9 y R^{10} cuando R^3 es NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$, pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

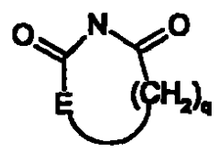
y donde los grupos fenilo en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 y el resto fenilo de fenil-alquilo (C_1-C_2) en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

con la condición de que: (a) R^8 no puede ser halo, hidroxi, ciano, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi (C_1-C_6) sustituido o sin sustituir o metilo sustituido con 1-3 átomos de flúor; y (b) cuando Q es C=O o C=S, e Y y Z son ambos carbono, y W es un grupo metileno, etileno o propileno que está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6) sustituido con flúor, y todos los R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} son hidrógeno y R^5, R^6, R^7 y R^8 se seleccionan entre hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, entonces R^3 no puede ser hidrógeno;

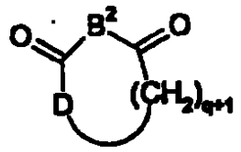
y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Ejemplos de los anillos heterocíclicos de R^3 opcionalmente sustituidos y de los

anillos heterocíclicos sustituyentes, opcionalmente sustituidos, sobre los grupos alquilo de R^3 son los siguientes: pirimidinilo, benzoxazolilo, 2,3-dihidro-3-oxobencisosulfonazol-2-ilo, morfolin-1-ilo, tiomorfolin-1-ilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, furilo, piridilo, isotiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo, tiazolilo y tienilo y los grupos de las fórmulas



y



donde B^2 y D se seleccionan entre carbono, oxígeno y nitrógeno, y al menos uno de B^2 y D es distinto de carbono; E es carbono o nitrógeno; q es un número entero de 1 a 5; uno cualquiera de los átomos de carbono de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o espiroalquilo (C_1-C_6); y o bien un par cualquiera de los átomos de carbono de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede formar un puente por medio de una unión de uno o dos átomos de carbono o bien un par cualquiera de los átomos de carbono adyacentes de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede formar, junto con uno a tres átomos de carbono que no son miembros del anillo que contiene el carbonilo, un anillo carbocíclico (C_3-C_5) condensado.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener centros quirales y por tanto pueden existir en diferentes formas enantiómeras y diastereoisómeras. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y a todos los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I, tanto como mezclas racémicas como en forma de enantiómeros y diastereoisómeros individuales de tales compuestos y sus mezclas, y a todas las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento definidos antes que los contienen o los emplean, respectivamente.

Como los compuestos de la fórmula I de esta invención poseen al menos dos centros asimétricos, se pueden presentar en diferentes formas o configuraciones estereoisómeras. Por tanto, los compuestos pueden existir en formas separadas ópticamente activas (+) y (-), así como en sus mezclas. La presente invención incluye todas estas formas dentro de su alcance. Los isómeros individuales se pueden obtener por métodos conocidos, tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o de su intermedio.

Puesto que los compuestos de la fórmula I de esta invención son compuestos básicos, todos ellos son capaces de formar una amplia variedad de diferentes sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administración a animales, en la práctica a menudo es

deseable aislar inicialmente el compuesto base de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y simplemente convertirla después en el compuesto de la base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y seguidamente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos base de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos base de esta invención mencionados antes son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, esto es, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (esto es, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato))

Los enantiómeros individuales de los compuestos de la fórmula I pueden tener ventajas, en comparación con las mezclas racémicas de estos compuestos, en el tratamiento de diferentes trastornos o condiciones. Por ejemplo, se prefieren los compuestos preparados a partir del modelo de 2S-fenil-piperidin-3S-ilamino.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los representados en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que usualmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención, incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, por ejemplo ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. Están dentro del alcance de esta invención, los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos, que contienen los isótopos mencionados y/o otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos a los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^{3}H o ^{14}C, serán útiles en los ensayos del fármaco y/o de distribución en el tejido sustrato. Los isótopos tritiados, esto es ^{3}H y los de carbono-14, esto es ^{14}C, son especialmente preferidos por su facilidad de prepara-

ción y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo el aumento de la semi-vida *in vivo* o la reducción de los requerimientos de dosis, y por tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos de la fórmula I de esta invención marcados isotópicamente, y sus profármacos generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones que siguen, reemplazando un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

El término "alquilo" como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, incluye los radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o sus combinaciones. Ejemplos de los grupos "alquilo" incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y similares.

El término "alcoxi" como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa significa "alquil-O-" donde "alquilo" es como se ha definido antes. Ejemplos de los grupos "alcoxi" incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y pentoxi.

El término "alquenilo" como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, incluye los radicales hidrocarbonados insaturados que tienen uno o más enlaces dobles conectando a dos átomos de carbono, donde dichos radicales hidrocarbonados pueden tener restos lineales, ramificados o cíclicos o sus combinaciones. Ejemplos de los grupos "alquenilo" incluyen, pero sin limitarse a ellos, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y dimetilpentilo, e incluyen las formas E y Z cuando es aplicable.

El término "arilo" como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, incluye un sistema de anillo aromático sin heteroátomos que puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor.

El término "ariloxi" como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, significa "aril-O-" donde "arilo" es como se ha definido antes.

El término "heteroarilo" como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, incluye un heterociclo aromático, que contiene cinco o seis miembros en el anillo, de los cuales de 1 a 4 pueden ser heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, S y O, y cuyos anillos pueden estar sin sustituir, monosustituidos o disustituidos con sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo constituido por

halo, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4), opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor.

El término "heteroariloxi" como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, significa "heteroaril-O-" donde "heteroarilo" es como se ha definido antes.

El término "uno o más sustituyentes" como se usa aquí, se refiere a un número de sustituyentes que va desde uno hasta el máximo número de sustituyentes posible en base al número de sitios de enlace disponibles.

El término "halo" y "halógeno" como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "tratar" como se usa aquí, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de un trastorno o condición al que se aplica tal término o prevenir dicho trastorno o condición, o prevenir uno o más síntomas de tal condición o trastorno. El término "tratamiento" como se usa aquí, se refiere al acto de tratar, siendo "tratar" como se ha definido inmediatamente antes.

El término "metileno" como se usa aquí, significa $-CH_2-$.

El término "etileno" como se usa aquí, significa $-CH_2CH_2-$.

El término "propileno" como se usa aquí, significa $-CH_2CH_2CH_2-$.

Más realizaciones específicas de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde B está ausente y A es CH_2.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Q es un grupo carbonilo.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Y y Z son ambos CH.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^3 es hidrógeno.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^3 es CO_2R^9.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde B está ausente, G es NH y A es CH_2.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compues-

tos de la fórmula I, donde W es etileno.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^4 es fenilo.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^4 es fenilo y R^8 es hidrógeno.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^4 es fenilo y R^8 es metilo.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde p es uno.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6).

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6) donde la configuración estereoquímica en el carbono quiral al que está unido R^2 es "S".

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^4 es 2-, 3- o 4-piridilo.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^2 y R^{12} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde tanto R^2 como R^{12} son distintos de hidrógeno.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Y es CH.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Y es CH y Z es CH.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Y es CH y Z es nitrógeno.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Q es C=O y W es metileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Q es C=O y W es etileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Q es SO.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compues-

tos de la fórmula I, donde Q es SO_2.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Y es nitrógeno y Z es CH.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde Q es C=S.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^6 es hidrógeno.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^6 es metilo.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^3 es un anillo heterocíclico.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^3 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^3 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico seleccionado entre imidazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, y 5-oxo-pirrolidin-2-ilo.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^6 es un grupo cicloalquilo.

Otras realizaciones específicas adicionales de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^6 es un grupo ciclopropilo.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^4 es piridilo opcionalmente sustituido.

Otros compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos de la fórmula I, donde R^2 y R^{12} se seleccionan de alquilo (C_1-C_3).

Ejemplos de compuestos preferidos de esta invención son los isómeros de los siguientes compuestos que tienen la configuración estereoquímica representada en la fórmula estructural I, y sus sales farmacéuticamente aceptables:

7-[(1-Dimetilaminoacetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-{[2-fenil-1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-{[2-fenil-1-(piridin-3-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-{[2-fenil-1-(piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Ciclopropoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

(5-Cloro-2-metoxi-bencil)-(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-il)-amina;

6-Metoxi-1-metil-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[[1-(Imidazol-1-il-acetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-2-il-etanona;

1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-3-il-etanona;

1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-4-il-etanona;

2-Imidazol-1-il-1-[3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-etanona;

2-Dimetilamino-1-[3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-etanona;

3-(2-Benciloxi-5-trifluorometoxi-fenil)-8-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;

1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona;

(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

7-[[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

[1-(2-Imidazol-1-il-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;

7-[[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

(5-Cloro-2-etoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

Dibenzofuran-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

[3-(Indan-2-iloxi)-4-metoxi-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-[(2-Fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-croman-4-ona;

(5-Metil-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(2,2-Dimetil-croman-6-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(1H-Benzoimidazol-5-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

1-[2-[(2-Fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-fenil)-pirrolidin-2-ona;

(2-Fenil-piperidin-3-il)-[3-(piridin-2-iloxi)-bencil]-amina;

[3-(4-Metoxi-fenoxi)-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(4-Fenoxi-bencil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(2-Fenil-piperidin-3-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
Furan-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Metil-furan-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3-Metil-tiofen-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)amina;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-tiofen-3-ilmetil-amina;
(3-Metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
Benzofuran-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Etil-furan-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
5-Cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Metoxi-7-[[1-(2-metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3-Fenoxi-bencil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
Furan-3-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5,7-Dimetoxi-1H-indol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(4-Oxi-quinoxalin-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-quinoxalin-2-ilmetil-amina;
7-[[1-(2,3-Dihidroxi-propil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-[2-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-3-il]-amina;
6-Etoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
3-(2-Ciclopropoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;
[1-(2-Metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
6-Hidroxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]dec-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
[3-Cloro-2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-4-ilmetil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
7-Isopropoxi-1-metil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-1-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[[1-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[[1-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(1-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
5-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
1-Etil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
1-Metanosulfonil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-

2-ona;
6-Metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
8-Fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,4-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-2-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-(7-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiobenzo[c[1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;
5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;
7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
5-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;
5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piri-

din-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;
7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftaten-2-ona; y
6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Otros ejemplos de compuestos preferidos de esta invención son los siguientes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables:
5-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(1R,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa(a]naftalen-2-ona;
(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[((2S,3S,6S)-6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6,6-Dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[((2S,3S,6S)-6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

5-[(5-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa(a)naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(5-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa(a)naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-5-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2l6-benzo[c][1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopentil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclohexil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(1S,2S,5R)-(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(1R,2R,5S)-(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-((1S,2S,5R)-1-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-il)-amina;

(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-((1R,2R,5S)-1-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-il)-amina;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(1S,2S,5R)-(1-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-il)-amina)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona; y

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-216-benzo[c][1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina.

Otros ejemplos de compuestos preferidos de esta invención son:

Monohidrocloruro de 5-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de 6-metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Monohidrocloruro de 7-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Monohidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Monohidrocloruro de 5-[(5-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-

1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de 6-metoxi-3-metil-5-[(5-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona; y

Monohidrocloruro de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-5-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona.

Otros ejemplos de compuestos preferidos de esta invención son:

Mono-(D)-lactato de 5-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de (1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de (1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de (1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de (1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de (1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de (1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-~lamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Mono-(D)-lactato de 7-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Mono-(D)-lactato de 5-[(5-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-((5-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona; y

Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-5-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa(a]naftalen-2-ona.

Otros ejemplos de compuestos preferidos de esta invención son:

Mono-(L)-lactato de 5-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de (1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de (1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa(a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de (1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de (1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Mono-(L)-lactato de 7-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

Mono-(L)-lactato de 5-[(5-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(5-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-

1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona; y

Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-5-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona.

Otros ejemplos de compuestos de esta invención son los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-*Terc*-butil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-Isobutil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,3']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiobenzo[c[1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclohexano-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopentil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-(-4-fluorofenil)-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-

indol-2-ona;

6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,2']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y

6-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-5-metoxi-1,1-dimetil-indan-2-ona.

Los compuestos de la fórmula I de esta invención tienen propiedades farmacéuticas y medicinales útiles. Los compuestos de la fórmula I de esta invención presentan significativa actividad de unión al receptor de la sustancia P y por ello son de valor en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad de taquiquinina, en particular, de sustancia P. Así, por ejemplo, un exceso de actividad de taquiquinina, y en particular, de sustancia P, está implicado en una variedad de trastornos del sistema nervioso central. Tales trastornos incluyen, los enumerados en los siguientes párrafos, pero sin limitarse a ellos.

Esta invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastornos afectivos estacionales y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de perturbación del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirio o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos de humor tales como los principales trastornos depresivos graves; trastornos de humor asociados con trastornos psicóticos tales como manía y de-

presión agudas asociadas con trastornos bipolares, trastornos de humor asociados con esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno de autismo y trastorno de la conducta en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es efectiva para tratar tal trastorno o condición.

Esta invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a la enfermedad del HIV, trauma craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo las disquinesias paroxísticas familiares, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome aquinético-rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a anfetaminas), cafeína, derivados del cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abandono, delirio por intoxicación y delirio por abandono; comportamientos adictivos tales como la adicción al juego; epilepsia; síndrome de Down; dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo la neuropatía diabética y la inducida por quimioterapia, y neuralgia post-herpes, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias, y trastornos cerebrales vasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas tales como infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es efectiva para tratar tal trastorno o condición.

Ejemplos de los tipos de dolor que se pueden tratar con los compuestos de la fórmula I de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen el dolor que resulta de las lesiones del tejido blando y periférico, tales como trauma agudo, dolor asociado con osteoartritis y artritis reumatoide, dolor músculo-esquelético, tal como el dolor que se experimenta después de un trauma; dolor de la columna vertebral, dolor dental, síndromes de dolor miofaponeurótico, dolor por episiotomía, y dolor debido a quemaduras; dolor visceral y profundo, tal como dolor cardiaco, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea, dolor laboral y dolor asociado con endometriosis; dolor asociado con lesiones de los nervios y raíces nerviosas, tales como el dolor asociado con trastornos de los nervios periféricos, por ejemplo compresión de un nervio y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tics dolorosos, dolor facial atípico, lesiones de las raíces nerviosas, neuralgia del trigémino, lumbalgia neuropática, dolor neuropático relacionado con HIV, dolor neuropático relacionado con el cáncer, dolor neuropático diabético, y aracnoiditis; dolor neuropático y no-neuropático asociado con carcinoma; a menudo denominado como dolor canceroso; dolor del sistema nervioso central, tal como el dolor debido a lesiones de la espina dorsal o del tronco encefálico; lumbago; ciática; dolor del miembro fantasma, dolor de cabeza, incluyendo la migraña y otros dolores de cabeza vasculares, dolor de cabeza por tensión aguda o crónica, dolor de cabeza en brotes, dolor temporomandibular y dolor del seno maxilar; dolor debido a la espondilitis anquilosante y a la gota; dolor causado por aumento de las contracciones de la vejiga; dolor posquirúrgico; dolor de las cicatrices; y dolor no-neuropático crónico tal como el dolor asociado con la fibromialgia, HIV, reuma y osteoartritis, antralgia y mialgia, esguinces, distensiones y traumas tales como rotura de huesos; y dolor posquirúrgico.

Esta invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con exceso de secreción de mucosidades, tales como la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis cística, síndrome del distrés respiratorio del adulto, y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de Reiter, síndrome de Raynaud, antropatías, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, asma, prurito y eritema solar; infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV); alergias tales como eczema y rinitis, y otras alergias; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; condiciones

oftálmicas asociadas con la proliferación celular tales como la vitreorretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es efectiva para tratar tal trastorno o condición.

Esta invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por neoplasmas, incluyendo los tumores de mama, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, neurogangioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es efectiva para tratar tal trastorno o condición.

Esta invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo los trastornos gastrointestinales inflamatorios tales como la enfermedad de inflamación del intestino, trastornos causados por *helicobacter pylori* y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis, incluyendo las náuseas postoperatorias y los vómitos postoperatorios, e incluyendo la emesis aguda, retrasada o anticipada, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es efectiva para tratar tal trastorno o condición.

La emesis, como se ha indicado antes, incluye la emesis por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones virales o bacterianas, embarazo, trastornos vestibulares, por ejemplo, cinetosis, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere, cirugía, migraña, variaciones de la presión intracraneal, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, indigestión ácida, excesos en la comida o bebida, acidez de estómago, pirosis o regurgitación, palpitaciones, por ejemplo, palpitaciones episódicas, nocturnas o inducidas por la comida, y dispepsia.

Esta invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome del hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo de los tejidos trasplantados y trastornos relacionados con el aumento o supresión de la inmunidad tales como lupus eritemato-

so sistémico; extravasación plasmática resultante de la quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia del músculo detrusor de la vejiga, inflamación del tracto urinario e incontinencia, incluyendo incontinencia urinaria con tenesmo, vejiga superactiva, incontinencia por estrés e incontinencia mixta; enfermedades con fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynaud; angiogénesis; trastornos cardiovasculares; trastornos de la conducta alimentaria, tales como la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de fatiga crónica; disfunciones sexuales incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil del varón; síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; fibromialgia; y enfermedades reumáticas tales como fibrositis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es efectiva para tratar tal trastorno o condición.

Los compuestos de la fórmula I son también de valor en el tratamiento de una combinación de las anteriores condiciones, en particular en el tratamiento del dolor postoperatorio y las náuseas y vómitos postoperatorios.

Los compuestos de la fórmula I son particularmente útiles en el tratamiento de la emesis, incluyendo emesis aguda, retrasada o anticipada, donde el agente o condición emética es la quimioterapia, radiación, toxinas, embarazo, trastornos vestibulares, cinetosis, cirugía, migraña, variaciones de la presión intracraneal, o cualquier otro agente o condición eméticos. Más especialmente, los compuestos de la fórmula I son útiles en el tratamiento de la emesis inducida por agentes antineoplásicos (citotóxicos) incluyendo los que se usan rutinariamente en la quimioterapia del cáncer, y de la emesis inducida por otros agentes farmacológicos, por ejemplo, rolipram. Ejemplos de tales agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, alquilsulfonatos y otros compuestos con una acción alquilante tales como nitrosoureas, cisplatina y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, los antagonistas de ácido fólico, purina o pirimidina; inhibidores mitóticos, por ejemplo, los alcaloides de la vinca y los derivados de la podofilotoxina; y antibióticos citotóxicos. Ejemplos particulares de agentes quimioterapéuticos están descritos por ejemplo, por D. J. Stewart en Nausea and Vomiting, Recent Research and Clinical Advances, Eds. J. Kucharczyk *et al.*, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991) páginas 177-203, especialmente la página 188. Los agentes quimioterapéuticos comúnmente usados incluyen cisplatina, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloreta-

mina (mostaza nitrogenada), estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorrubicina (adriamicina), daunorrubicina, procarbazina, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo (R. J. Gralla *et al.* en Cancer Treatment Reports (1984) 68(I), 163-172). Los compuestos de la fórmula I son útiles también en el tratamiento de la emesis inducida por radiación incluyendo la terapia de radiación tal como en el tratamiento del cáncer, o enfermedad por radiación; y en el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios. Se debe apreciar que los compuestos de la fórmula I se pueden presentar junto con otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el alivio de la emesis. Tales preparaciones combinadas pueden estar por ejemplo, en la forma de un paquete dual.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastornos afectivos estacionales y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de perturbación del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirio o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos de humor tales como los principales trastornos depresivos graves; trastornos de humor asociados con trastornos psicóticos tales

como manía y depresión agudas asociadas con trastornos bipolares, trastornos de humor asociados con esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno de autismo y trastorno de la conducta, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a la enfermedad del HIV, trauma craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo las disquinesias paroxísticas familiares, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome aquinético-rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a anfetaminas), cafeína, derivados del cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abandono, delirio por intoxicación y delirio por abandono; comportamientos adictivos tales como la adicción al juego; epilepsia; síndrome de Down; dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo la neuropatía diabética y la inducida por quimioterapia, y neuralgia post-herpes, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas tales como infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar

un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con exceso de secreción de mucosidades, tales como la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis cística, síndrome del distrés respiratorio del adulto, y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de Reiter, síndrome de Raynaud, antropatías, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, asma, prurito y eritema solar; infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV); alergias tales como eczema y rinitis, y otras alergias; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; condiciones oftálmicas asociadas con la proliferación celular tales como la vitreoretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

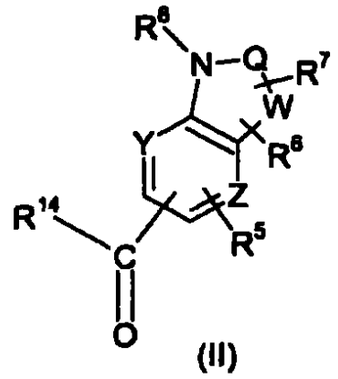
Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por neoplasmas, incluyendo los tumores de mama, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, neuroganglioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo los trastornos gastrointestinales inflamatorios tales como la enfermedad de inflamación del intestino, trastornos causados por *helicobacter pylori* y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis, incluyendo las náuseas postoperatorias y los vómitos postoperatorios, e incluyendo la emesis aguda, retrasada o anticipada, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome del hom-

bro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo de los tejidos trasplantados y trastornos relacionados con el aumento o supresión de la inmunidad tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación plasmática resultante de la quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia del músculo detrusor de la vejiga, inflamación del tracto urinario e incontinencia, incluyendo incontinencia urinaria con tenesmo, vejiga superactiva, incontinencia por estrés e incontinencia mixta; enfermedades con fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynaud; angiogénesis; trastornos cardiovasculares; trastornos de la conducta alimentaria, tales como la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de fatiga crónica; disfunciones sexuales incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil del varón; síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; fibromialgia; y enfermedades reumáticas tales como fibrositis, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula



(II)

donde Q es C=NH, $C=CH_2$, C=S, C=O, SO o SO_2;

cada uno de Y y Z es N o CH, con la condición de que Y y Z no pueden ser ambos N;

W es un grupo de unión de un carbono (esto es, metileno) o un grupo de unión saturado o insaturado de dos o tres carbonos, donde cada uno de los anteriores grupos W puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente R^7 o dos sustituyentes R^7 y R^6, o W es un grupo de unión de un carbono que forma, junto con una cadena de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos que forma, junto con una cadena separada de 1, 2 o 3 carbonos, un anillo condensado de 3, 4 o 5 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos, donde uno de los dos carbonos de la cadena forma, junto con una cadena separada de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

R^5 y R^8 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

R^6 y R^7 se seleccionan, independientemente, entre -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

cada R^9 y cada R^{10} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6), fenilo y CF_3;

y donde los grupos fenilo en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 y el resto fenilo de fenil-alquilo (C_1-C_2) en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor; y

R^{14} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o CF_3;

con la condición de que: (a) R^6 no puede ser halo, hidroxi, ciano, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi (C_1-C_6) sustituido o sin sustituir o metilo sustituido con 1-3 átomos de flúor;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos de la fórmula II son útiles como intermedios en la preparación

de los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula II pueden contener centros quirales y por tanto pueden existir en diferentes formas enantiómeras y diastereoisómeras. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y a todos los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula II, tanto como mezclas racémicas como en forma de enantiómeros y diastereoisómeros individuales de tales compuestos y sus mezclas.

Otros ejemplos de compuestos preferidos de esta invención son los siguientes compuestos de la fórmula II y sus sales farmacéuticamente aceptables:

5-Dimetoximetil-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-azaciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1S,1aR)-5-Dimetoximetil-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-azaciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aS)-5-Dimetoximetil-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-azaciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído;

(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído;

(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-azaciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído;

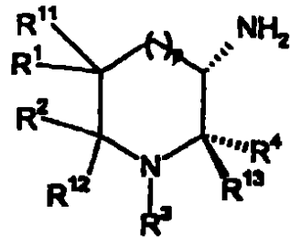
5-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carbaldehído;

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído;

3-Metoxi-8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-carbaldehído; y

2-Metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-carbaldehído.

La presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula T-NH_2



donde T-NH_2 es

y donde p es cero, uno o dos;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, COR^9, CO_2R^9, fenilo opcionalmente sustituido, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido donde uno de los grupos CH_2 de dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con un azufre, oxígeno o grupo carbonilo y donde dicho alquilo (C_1-C_8)

puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre hidroxi, oxo, fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, halo, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 se seleccionan, independientemente, entre anillos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, y anillos bicíclicos saturados o insaturados de 8 a 12 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde dichos heteroátomos se seleccionan, independientemente, entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que no puede haber dos átomos de oxígeno adyacentes en el anillo o dos átomos de azufre adyacentes en el anillo en ninguno de los anillos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos, y con la condición de que los anillos heterocíclicos formados por NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$ deben contener al menos un átomo de nitrógeno;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados, entre oxo, hidroxi, tioxo, halo, ciano, fenilo, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, donde m es cero, uno o dos y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo, CF_3, metoxi y fenilo;

y donde los grupos fenilo de R^3 y los sustituyentes fenilo en los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, donde m es cero, uno o dos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

cada uno de R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6) y ciano;

o R^1 y R^2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R^2 y R^3, junto con el carbono y el nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o R^1 y R^2, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^1 y R^2 o por R^2 y R^3, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre halo, oxo, NR^9R^{10}, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

o R^{12} y R^{13}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, o R^{12} y R^{13}, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^{12} y R^{13}, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre NR^9R^{10}, halo, fenil-S-, fenil-SO-, fenil-SO_2-, oxo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

con la condición de que no más de uno de R^1 y R^2, R^2 y R^3, y R^{12} y R^{13} pueden formar un anillo;

R^4 se selecciona entre fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-tienilo, y pirimidilo, donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, seleccionados, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

cada R^9 y cada R^{10} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6), fenilo y CF_3;

o R^9 y R^{10} cuando R^3 es NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$, pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos de la fórmula T-NH_2 como se han definido antes son útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula T-NH_2 como se han definido antes pueden contener centros quirales y por tanto pueden existir en diferentes formas enantiómeras y diastereoisómeras. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y a todos los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula T-NH_2, como se han definido antes, tanto como mezclas racémicas como en forma de enantiómeros y diastereoisómeros individuales de tales compuestos y sus mezclas.

Otros ejemplos de los compuestos preferidos de esta invención son los siguientes compuestos de la fórmula T-NH_2 y sus sales farmacéuticamente aceptables:

6-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

(2S,3S,6S)-6-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

(2R,3R,6R)-6-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

(2S,3S,6S)-6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

(2R,3R,6R)-6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

5-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

5-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

5-propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

5,5-dietil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

5,5-dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

6,6-dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

8-Bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina; y

(1S,2S,5R) o (1 R,2R,5S)-1-Fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina.

Un aspecto adicional de la presente invención comprende los compuestos de la fórmula I en combinación con un antagonista de 5-HT_3, tal como ondansetron, granisetron o tropisetron, u otros medicamentos antieméticos, por ejemplo, un antagonista de la dopamina tal como metoclopramida o domperidona, o los agonistas del receptor GABA-B tales como baclofeno. Adicionalmente, un compuesto de la fórmula I ya sea solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos antieméticos, se

puede administrar en combinación con un corticosteroide antiinflamatorio, tal como dexametasona, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, flunisolida, budesonida, u otros tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos números 2.789.118; 2.990.401; 3.048.581; 3.126.375; 3.929.768; 3.996.359; 3.928.326; y 3.749.712. La dexametasona (Decadron™) es particularmente preferida. Además, un compuesto de la fórmula I, se puede administrar en combinación con un agente quimioterapéutico tal como un agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico o antibiótico citotóxico, como se ha descrito antes. En general, serán adecuadas las formas farmacéuticas actualmente disponibles de los agentes terapéuticos conocidos para uso en tales combinaciones. Cuando se ensayaron en el modelo de emesis experimental inducida por ciplastina descrito por F. D. Tattersall *et al.*, en Eur. J. Pharmacol., (1993) 250, R5-R6, se encontró que los compuestos de la presente invención atenúan las arcadas y vómitos inducidos por la cisplatina.

Para el tratamiento de ciertas condiciones puede ser deseable emplear un compuesto de acuerdo con la presente invención conjuntamente con otro agente farmacológicamente activo. Por ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades respiratorias tales como el asma, se puede usar un compuesto de la fórmula I conjuntamente con un broncodilatador, tal como un agonista del receptor α_2-adrenérgico o un antagonista de la taquiquinina que actúa en los receptores NK-2. El compuesto de la fórmula I y el broncodilatador se pueden administrar a un paciente simultáneamente, secuencialmente o en combinación. Del mismo modo, un compuesto de la presente invención se puede emplear con un antagonista de los leucotrienos, tal como un antagonista del leucotrieno D4 tal como un compuesto seleccionado de los descritos en las solicitudes de patentes europeas números 0 480 717 y 0 604 114 y en las patentes de Estados Unidos números 4.859.692 y 5.210.324. Esta combinación es particularmente útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma, bronquitis crónica y tos.

La presente invención por consiguiente proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, tal como asma, cuyo método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y una cantidad efectiva de un broncodilatador. La presente invención proporciona también una composición que comprende un compuesto de la fórmula I, un broncodilatador y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se podrá apreciar que para el tratamiento o prevención de la migraña, se puede usar un compuesto de la presente invención conjuntamente con otros agentes antimigraña, tales como ergotaminas o agonistas de 5-HT_1, especialmente sumatriptan,

naratriptan, zolmatriptan o rizatriptan. Asimismo, para el tratamiento de la hiperalgesia conductista se puede usar un compuesto de la presente invención conjuntamente con un antagonista del D-aspartato de N-metilo (NMDA), tal como la dizocilpina.

Para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias del tracto urinario inferior, especialmente cistitis, se puede usar un compuesto de la presente invención conjuntamente con un agente antiinflamatorio, tal como un antagonista del receptor de bradiquinina. Los agentes antiinflamatorios específicos incluyen diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam y sulindaco.

Se podrá apreciar que para el tratamiento o prevención del dolor o la nocirrecepción, se puede usar un compuesto de la presente invención conjuntamente con otros analgésicos, tales como acetaminofeno (paracetamol), aspirina y otros NSAID y, en particular, analgésicos opiáceos, especialmente morfina. Los analgésicos opiáceos adecuados de uso conjunto con un compuesto de la presente invención incluyen morfina, codeína, dihidrocodeína, diacetilmorfina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oximorfona, alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, fentanilo, sufentanilo, meperidina, metadona, nalbufina, propoxifeno y pentazocina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas de estos analgésicos opiáceos incluyen sulfato de morfina, hidrocloruro de morfina, tartrato de morfina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, bitartrato de dihidrocodeína, hidrocloruro de diacetilmorfina, bitartrato de hidrocodona, hidrocloruro de hidromorfona, tartrato de levorfanol, hidrocloruro de oximorfona, hidrocloruro de alfentanilo, hidrocloruro de buprenorfina, tartrato de butorfanol, citrato de fentanilo, hidrocloruro de meperidina, hidrocloruro de metadona, hidrocloruro de nalbufina, hidrocloruro de propoxifeno, napsilato (ácido 2-naftalensulfónico (1:1) monohidratado) de propoxifeno, e hidrocloruro de pentazocina.

Por tanto, en un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un analgésico, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona un producto que comprende un compuesto de la presente invención y un analgésico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del dolor o la nocirrecepción.

Se podrá apreciar que para el tratamiento de la depresión o ansiedad, se puede usar un compuesto de la presente invención conjuntamente con otros agentes antidepresivos o ansiolíticos. Clases adecuadas de agentes antidepresivos incluyen inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina, inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (los SSRI), inhibidores de la monoamino-oxidasa (los MAOI), inhibido-

res reversibles de la monoamino-oxidasa (los RIMA), inhibidores de la reabsorción de la serotonina y noradrenalina (los SNRI), antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF), antagonistas del receptor α-adrenérgico y antidepresivos atípicos. Los inhibidores adecuados de la reabsorción de la norepinefrina incluyen los compuestos tricíclicos de amina terciaria y los compuestos tricíclicos de amina secundaria. Ejemplos adecuados de compuestos tricíclicos de amina terciaria incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos adecuados de compuestos tricíclicos de amina secundaria incluyen amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores selectivos adecuados de la reabsorción de la serotonina incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores adecuados de la monoamino-oxidasa incluyen isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores reversibles adecuados de la monoamino-oxidasa incluyen moclobemida, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores adecuados de la reabsorción de la serotonina y noradrenalina de uso en la presente invención incluyen venlafaxina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los antagonistas adecuados del CRF incluyen los compuestos descritos en las solicitudes de patentes internacionales números WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 y WO 94/13677. Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las clases adecuadas de agentes ansiolíticos incluyen las benzodiazepinas y los agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente los agonistas parciales de 5-HT1A, y los antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, y prazepam, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los agonistas o antagonistas adecuados del receptor 5-HT_{1A} incluyen, en particular los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A} buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, en un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un agente antidepresivo o ansiolítico, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona un producto que comprende un compuesto de la presente invención y un agente antidepresivo o ansiolítico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de la depresión

y/o ansiedad.

Se podrá apreciar que para el tratamiento o prevención de los trastornos de la conducta alimentaria, incluyendo obesidad, bulimia nerviosa y trastornos compulsivos de la conducta alimentaria, se puede usar un compuesto de la presente invención conjuntamente con otros agentes anorexígenos. La presente invención proporciona por tanto el uso de un compuesto de la fórmula I y un agente anorexígeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de los trastornos de la conducta alimentaria. La presente invención proporciona también un método para el tratamiento o prevención de los trastornos de la conducta alimentaria, cuyo método comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de la fórmula I y una cantidad de un agente anorexígeno, de tal forma que juntos producen un alivio efectivo. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I y un agente anorexígeno, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Se podrá apreciar que el compuesto de la fórmula I y el agente anorexígeno pueden estar presentes como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o prevención de los trastornos de la conducta alimentaria. Tales preparaciones combinadas pueden estar por ejemplo, en la forma de un paquete dual. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula I y un agente anorexígeno como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de los trastornos de la conducta alimentaria.

En una realización adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I y un agente anorexígeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad. La presente invención proporciona también un método para el tratamiento o prevención de la obesidad, cuyo método comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de la fórmula I y una cantidad de un agente anorexígeno, de tal forma que juntos producen un alivio efectivo.

En una realización alternativa de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I y un agente anorexígeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la bulimia nerviosa. La presente invención proporciona también un método para el tratamiento o prevención de la bulimia nerviosa, cuyo método comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de la fórmula I y una cantidad de un

agente anorexígeno, de tal forma que juntos producen un alivio efectivo.

En una realización adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I y un agente anorexígeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos compulsivos de la conducta alimentaria. La presente invención proporciona también un método para el tratamiento o prevención de trastornos compulsivos de la conducta alimentaria, cuyo método comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de la fórmula I y una cantidad de un agente anorexígeno, de tal forma que juntos producen un alivio efectivo.

En una realización alternativa de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I y un agente anorexígeno para la fabricación de un medicamento para reducir la masa grasa corporal total en un mamífero obeso, especialmente un humano. La presente invención proporciona también un método para reducir la masa grasa corporal total en un mamífero obeso, especialmente un humano, cuyo método comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de la fórmula I y una cantidad de un agente anorexígeno, de tal forma que juntos producen un alivio efectivo.

Los agentes anorexígenos adecuados para uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, *furfurilmetilanfetamina*, *levanfetamina*, *levofacetoperano*, *mazindol*, *mefenorex*, metanfepramona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, y sibutramina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los agentes anorexígenos particularmente preferidos incluyen anfetamina y sus derivados tales como anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, N-etilanfetamina, fenfluramina, fenproporex, furfurilmetilanfetamina, levanfetamina, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, y sibutramina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Una clase particularmente adecuada de agentes anorexígenos son los derivados halogenados de anfetamina, incluyendo clorfentermina, cloforex, *clortermina*, *dexfenfluramina*, *fenfluramina*, *picilorex* y *sibutramina*, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Derivados halogenados de anfetamina particularmente preferidos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención

incluyen fenfluramina y dexfenfluramina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se podrá apreciar que para el tratamiento o prevención de la obesidad, los compuestos de la presente invención se pueden usar también en combinación con un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina (SSRI). La presente invención proporciona por tanto el uso de un compuesto de la fórmula I y un SSRI para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad. La presente invención proporciona también un método para el tratamiento o prevención de la obesidad, cuyo método comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de la fórmula I y una cantidad de un SSRI, de tal forma que juntos producen un alivio efectivo. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de la obesidad que comprende un compuesto de la fórmula I y un SSRI, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Se podrá apreciar que el compuesto de la fórmula I y el SSRI pueden estar presentes como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o prevención de la obesidad. Tales preparaciones combinadas pueden estar por ejemplo, en la forma de un paquete dual. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula I y un SSRI como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de la obesidad.

En una realización alternativa de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I y un SSRI para la fabricación de un medicamento para reducir la masa grasa corporal total en un mamífero obeso, especialmente un humano. La presente invención proporciona también un método para reducir la masa grasa corporal total en un mamífero obeso, especialmente un humano, cuyo método comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la fórmula I y una cantidad de un SSRI, de tal forma que juntos producen un alivio efectivo. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para reducir la masa grasa corporal total en un mamífero obeso, especialmente un humano, que comprende un compuesto de la fórmula I y un SSRI, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los inhibidores selectivos adecuados de la reabsorción de la serotonina para uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa aquí "obesidad" se refiere a una condición en la que un mamífero tiene un índice de masa corporal (BMI), que se calcula como el peso por el cuadrado

de la altura (kg/m^2), de al menos 25,9. Convencionalmente, aquellas personas con peso normal tienen un BMI de 19,9 hasta menos de 25,9. La obesidad aquí puede ser debida a cualquier causa, ya sea genética o ambiental. Ejemplos de trastornos que pueden acabar en obesidad o ser la causa de la obesidad incluyen exceso de comida y bulimia, poliquistosis ovárica, craneofaringioma, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, diabetes tipo II, sujetos con deficiencia en GH, baja estatura variable normal, síndrome de Turner, y otras condiciones patológicas que demuestran actividad metabólica reducida o una disminución del gasto energético en reposo como un porcentaje de la masa total libre de grasa, por ejemplo, los niños con leucemia linfoblástica aguda. "Tratamiento" (de la obesidad) se refiere a reducir el BMI del mamífero hasta menos de aproximadamente 25,9 y mantener dicho peso durante al menos 6 meses. El tratamiento da como resultado de forma adecuada una reducción de los alimentos o ingesta de calorías por el mamífero. "Prevención" (de la obesidad) se refiere a prevenir que aparezca la obesidad si el tratamiento se administra antes del comienzo de la condición de obeso. Además, si se comienza el tratamiento en individuos ya obesos, se espera que tal tratamiento evite las secuelas médicas de la obesidad o que evite el progreso de dichas secuelas, tales como, por ejemplo arteriosclerosis, diabetes tipo II, poliquistosis ovárica, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colelitiasis. Por tanto, en un aspecto, esta invención se refiere a la inhibición y/o a la supresión completa de la lipogénesis en mamíferos obesos, esto es la acumulación excesiva de lípidos en las células grasas, que es una de las características principales de la obesidad humana y animal, así como pérdida del peso corporal total. En otro aspecto, la invención mejora las condiciones que son una consecuencia de la enfermedad, tal como prevenir o detener la progresión de la poliquistosis ovárica, de tal forma que la paciente deja de ser infértil, y aumentar la sensibilidad a la insulina y/o disminuir o eliminar la necesidad o uso de la insulina en un paciente diabético, por ejemplo, uno con diabetes de comienzo en edad adulta o diabetes tipo II.

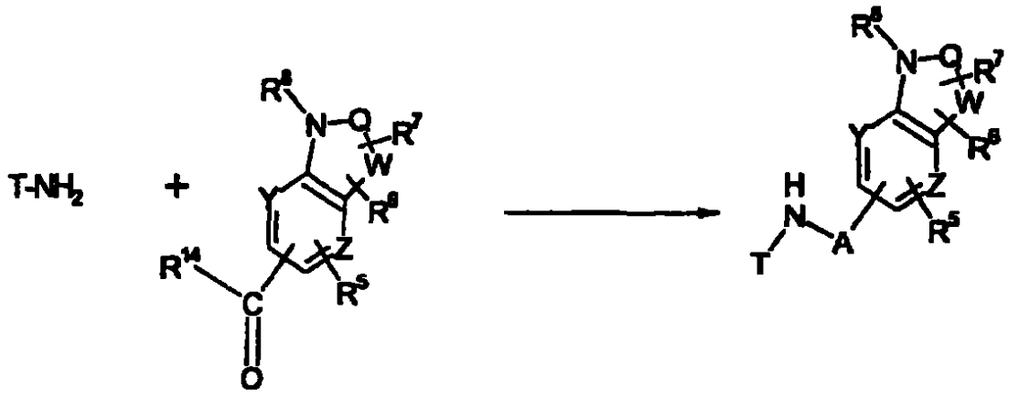
En una realización adicional de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I y un agonista parcial del receptor de nicotina para el tratamiento del dolor crónico, dolor neuropático y migraña. Los agonistas parciales del receptor de nicotina que se pueden usar en tales realizaciones de esta invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, los descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 98/18798, WO 99/55680 y WO 99/35131, que se publicaron, respectivamente, el 7 de mayo de 1998, 4 de noviembre de 1999 y 15 de julio de 1999, y en la solicitud provisional de Estados Unidos No. 60/083.556, que se presentó el 29 de abril

de 1998.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

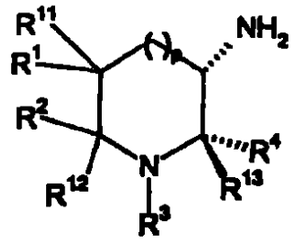
Los compuestos de la fórmula I de la presente invención se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción que siguen, de R^1 a R^{13}, Q, Z, G, B, B^2, A, W, E, D e Y se definen como antes.

Esquema A-I



(II) (I)

El esquema A-I ilustra un método para preparar los compuestos de la fórmula (I) donde A es CH_2, B está ausente y G es NH por aminación reductora de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula T-NH_2 donde T-NH_2 es



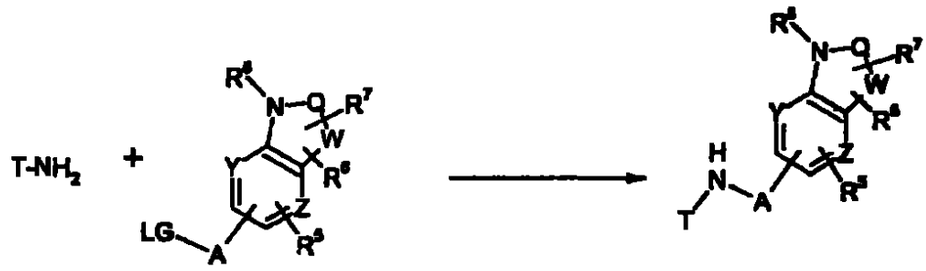
y R^{14} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o CF_3.

La reacción anterior se puede realizar en un recipiente sin aislamiento del intermedio imina, o T-NH_2 y (II) se pueden combinar en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno o benceno, o bien a temperatura ambiente o bien en el punto de reflujo del disolvente, con o sin separación del subproducto agua, para formar la imina, que se reduce después. La reducción se puede realizar por hidrogenación catalítica, o con varios reactivos hidruros en un disolvente inerte de reacción. La hidrogenación catalítica se puede realizar en presencia de catalizador metálico tal como paladio o níquel Raney. Los reactivos hidruros adecuados incluyen borohidruros tales como borohidruro de sodio ($NaBH_4$), cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$) y triacetoxiborohidruro de sodio ($NaB(OAc)_3H$), boranos, reactivos con

base de aluminio y trialquilsilanos. Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), dioxano, tolueno, benceno y acetato de etilo. Esta reacción se realiza típicamente a una temperatura desde aproximadamente –78 °C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C, durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 16 horas.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención se pueden preparar como se muestra en el siguiente esquema A-II.

Esquema A-II



(III) (I)

(donde LG es un grupo lábil tal como halo o sulfonato incluyendo tosilato, triflato o mesilato).

En relación al esquema A-II, los compuestos de la fórmula (I) donde B está ausente y G es NH se pueden preparar por una reacción del compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula T-NH_2, donde T-NH_2 es como se ha definido previamente. El compuesto de la fórmula (III) se trata con T-NH_2 en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3 o Na_2CO_3) en un disolvente polar (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, THF, dioxano, dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO)). Esta reacción se realiza típicamente a una temperatura desde aproximadamente –78 °C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente desde 0 °C hasta 25 °C, durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas, preferiblemente entre 0,5 y 16 horas.

Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar por reducción de un aldehído de la fórmula (II), seguida por la conversión de un grupo hidroxi del compuesto resultante en un grupo lábil, LG (por ejemplo, halo tal como cloro, bromo, yodo o flúor, o sulfonato incluyendo tosilato o mesilato). La reducción del aldehído de la fórmula (II), se puede realizar usando una variedad de agentes reductores en un disolvente inerte de reacción. Sistemas adecuados de agentes reductores/disolvente incluyen tetrahidroborato de sodio ($NaBH_4$) en metanol o etanol; tetrahidroborato de litio ($LiBH_4$) en

THF o éter dietílico; litio-tetrahidroaluminio ($LiAlH_4$), litio-trietoxihidroaluminio ($LiAl(OEt)_3H$), litio-*terc*-butoxihidroaluminio ($LiAl(OBut)_3H$) o trihidruro de aluminio (AlH_3) en THF o éter dietílico; e hidruro de *iso*-butil-aluminio (*i*-$BuAlH_2$) o hidruro de diisopropil-aluminio (DIBAL-H) en diclorometano, THF o *n*-hexano. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura desde aproximadamente –20 °C hasta aproximadamente 25 °C durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas. Después el grupo hidroxi del compuesto resultante se convierte en un grupo lábil LG usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando LG es un sulfonato tal como tosilato o mesilato, el compuesto con hidroxi se hace reaccionar con sulfonato en presencia de piridina o trietilamina en diclorometano. Cuando LG es halo tal como cloro o bromo, el compuesto con hidroxi se puede tratar con SOX_2 (donde X es Cl o Br) en presencia de piridina.

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar como se ilustra en el siguiente esquema B.

Esquema B



(IV) (II)

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar por formilación directa o indirecta de un compuesto de la fórmula (IV). Se puede utilizar cualquiera de los métodos de formilación conocidos por los expertos en la técnica, para introducir un grupo formilo en un anillo bencénico. Por ejemplo, la formilación directa se puede conseguir poniendo en contacto el compuesto de la fórmula (IV) con un agente formilante adecuado en presencia de un catalizador adecuado. Sistemas adecuados de agente formilante/catalizador incluyen diclorometil-metil-éter/cloruro de titanio (IV) ($Cl_2CHOCH_3/TiCl_4$), diclorometil-metil-éter/cloruro de aluminio ($Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$), diclorometil-metil-éter/cloruro de estaño (IV) ($Cl_2CHOCH_3/SnCl_4$) diclorometil-metil-éter/eterato de trifluoruro de boro (Cl_2CHOCH_3/BF_3OEt), ácido trifluoroacético (CF_3CO_2H)/hexametilentetramina (condiciones de Duff modificadas) y tricloruro de fosforilo ($POCl_3$)/DMF (condiciones de Vilsmeier). La formilación indirecta se puede conseguir halogenando el compuesto de la fórmula (IV), desplazando el átomo de ha-

lógeno introducido con un grupo ciano, y sometiendo después a reducción el compuesto resultante sustituido con ciano. Alternativamente, el halógeno puede ser sometido a un intercambio de halógeno y metal con butil-litio. El intermedio de litio se puede tratar después con dimetilformamida para obtener el compuesto de la fórmula (II). La halogenación como se usa aquí se puede realizar de acuerdo con el procedimiento descrito por G. A. Olah *et al.*, J. Org. Chem., 58, 3194 (1993). El desplazamiento del átomo de halógeno con un grupo ciano se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos en D. M. Tschaem *et al.*, Synth. Commun, 24, 887 (1994), y K. Takagi *et al.*, 64 Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). La reducción se puede realizar en presencia de hidruro de diisopropil-aluminio (DIBAL-H) en diclorometano o níquel Raney en ácido fórmico.

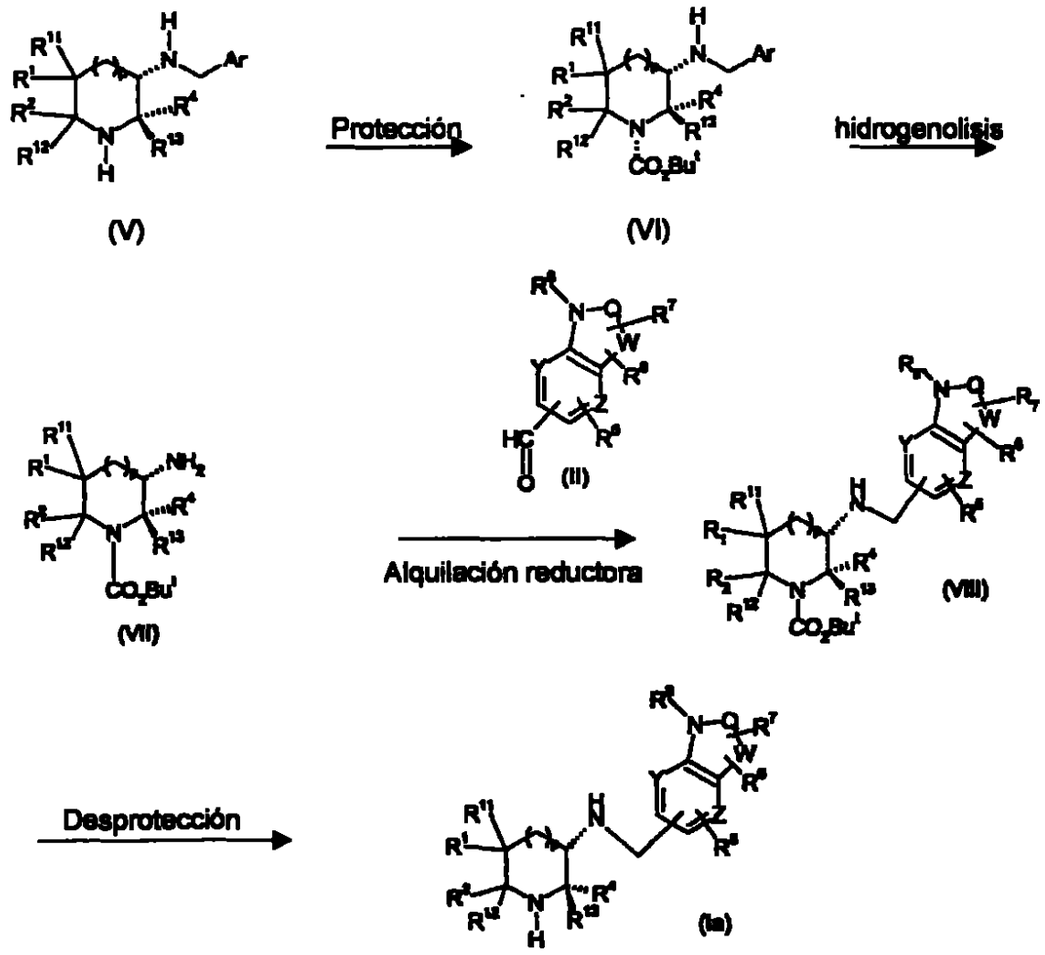
Además, los compuestos de la fórmula (II) donde W es vinileno se pueden preparar por deshidrogenación de los compuestos análogos de la fórmula (II) donde W es etileno en un disolvente adecuado tal como dioxano.

Los materiales de partida de la fórmula (IV) o son compuestos conocidos que están comercialmente disponibles, o se pueden preparar por métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (IV) donde R^1 es alquilo se pueden preparar por N-alquilación de los correspondientes compuestos (IV) donde R^1 es hidrógeno, en presencia de una base (por ejemplo, NaH o KH), en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMSO, DMF y THF). Los compuestos de la fórmula (IV) donde R^2 o R^3 es distinto de hidrógeno, se pueden preparar también a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula (IV) donde R^2 o R^3, respectivamente, es hidrógeno, usando técnicas similares a las descritas antes. Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar también por otros métodos como se describe en la patente europea No. 385662 y C. Crestini *et al.*, Synth. Commun. 24 2853 (1994) y G. W. Rewcastle *et al.*, J. Med. Chem., 37, 2033 (1994). Los compuestos de la fórmula (IV) donde Q es S se pueden preparar por tionación de los correspondientes compuestos de la fórmula (IV) donde Q es O. Los agentes de tionación adecuados son el reactivo de Lawesson (Tetrahedron, 41, 5061 (1985)) y P_4S_{10} (Chem. Pharm. Bull., 10, 647 (1962)).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) donde B está ausente, G es NH y A es CH_2, se pueden preparar como se muestra en el siguiente esquema A-III.

270276

Esquema A-III



El esquema A-III ilustra la preparación de los compuestos de la fórmula (Ia) (que son compuestos de la fórmula (I) en los que T es 2-fenilpiperidinilo).

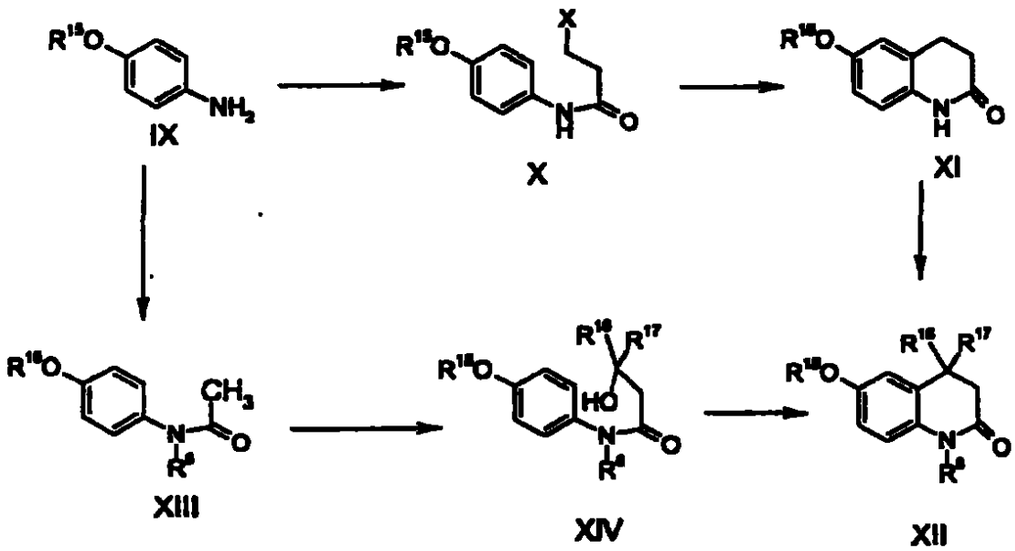
En referencia al esquema A-III, la N-protección de un compuesto de la fórmula (V) (Ar es fenilo o similar) se puede realizar por tratamiento con (*t*-BuOCO)$_2$O (Boc_2O) en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) o trietilamina (Et_3N) para obtener un compuesto de la fórmula (VI). Se pueden usar también otros grupos protectores de nitrógeno que son bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, FOMC (por reacción con FMOC-Cl), bencilo (por reacción con cloruro de bencilo), trifluoroacetilo (por reacción con anhídrido trifluoroacético) y benzoilo (por reacción con cloruro de benzoilo). Para una discusión de tales grupos protectores y métodos de unirlos y separarlos, véase Greene, Theodora W. and Wiuts, Peter G. M., Protective Groups In Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1991. El compuesto de la fórmula (VI) se somete a hidrogenolisis para obtener

un compuesto de la fórmula (VII). Una ruta alternativa para la N-protección de un compuesto de la fórmula (V) se puede llevar a cabo por tratamiento con cloruro de carbobenzoxi (Cbz-Cl) en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) o trietilamina (Et_3N). La hidrogenolisis se puede realizar por tratamiento con H_2 o formiato de amonio (HCO_2NH_4) en presencia de un catalizador metálico tal como paladio sobre carbón (por ejemplo, paladio al 20 % sobre carbón) en un disolvente adecuado. Después, el compuesto de la fórmula (VII) se somete a una aminación reductora como se describe en el esquema A-I para formar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII), que se puede convertir después en un compuesto de la fórmula (Ia) por tratamiento con un catalizador ácido tal como hidrocloruro (HCl) en metanol, HCl concentrado en acetato de etilo o CF_3CO_2H en dicloroetano.

Los compuestos de la fórmula (I), y los intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores se pueden aislar y purificar por procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica.

Los intermedios seleccionados representados como compuesto IV en el esquema B se pueden preparar por las transformaciones representadas en los esquemas C y D.

Esquema C



Por acilación de la anilina de la fórmula IX con un agente aciliante tal como anhídrido acético, bromuro de acetilo, cloruro de acetilo, sulfonatos de acetilo, fosfatos de acetilo o mezcla de anhídridos de ácido acético y un cloroformiato de fenilo o alquilo se obtiene un compuesto de la fórmula XIII. Típicamente, esta transformación se lleva a cabo en un disolvente inerte o mezclas de disolventes tales como cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, éter, benceno, THF, dioxano, agua o cloroformo, o

cualquier disolvente inerte, en presencia de una base tal como un bicarbonato o carbonato o trietilamina, a una temperatura desde aproximadamente –50 °C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula XIII se forma por la reacción de anhídrido acético en cloruro de metileno, usando trietilamina como la base, a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 2 horas.

Los compuestos de la fórmula XIII donde R^8 = H se pueden alquilar con un electrófilo adecuado elegido entre yoduro de metilo, sulfato de dimetilo y triflato de metilo. Esta reacción se realiza en presencia de una base tal como *t*-butóxido de sodio o potasio o hidruro de sodio o potasio. Se puede usar un disolvente inerte adecuado tal como THF, éter o dimetoxietano. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura desde aproximadamente –50 °C hasta aproximadamente temperatura ambiente. Las condiciones preferidas incluyen sulfato de dimetilo en THF en presencia de *t*-butóxido de potasio, a una temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente, durante 16 horas.

Alternativamente, cuando R^8 es hidrógeno, el compuesto de la fórmula XIII se puede acilar con un haluro o anhídrido de sulfonilo o sulfinilo (por ejemplo, cloruro o bromuro o anhídrido de metanosulfonilo, anhídrido de trifluorometanosulfonilo, cloruro o bromuro o anhídrido de fenil-sulfonilo, o cloruro o anhídrido de tosilo) después de tratamiento de tal compuesto con una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, o *t*-butóxido de sodio o potasio), en un disolvente tal como DMF, THF, N-metilpirrolidinino, dicloroetano o diclorometano. Preferiblemente, esta reacción se realiza con cloruro de metano-sulfonilo como el reactante, usando DMF como el disolvente e hidruro de sodio como la base.

El compuesto de la fórmula XIV se puede preparar a partir del correspondiente compuesto de la fórmula XIII por medio de la formación del enolato con una base adecuada tal como diisopropil-amiduro de litio, hexametildisilazano de sodio, litio o potasio o *t*-butóxido de potasio, en un disolvente tal como THF o dimetoxietano, a una temperatura desde aproximadamente –100 °C hasta aproximadamente -25 °C, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 5 horas. Los electrófilos adecuados incluyen acetona, acetaldehído, benzaldehído, formaldehído, ciclopentanona y ciclohexanona. Las condiciones preferidas para esta transformación incluyen el uso de diisopropil-amiduro de litio en THF a aproximadamente -78 °C o con acetona o con acetaldehído como el electrófilo, durante aproximadamente 2 horas.

La formación del compuesto de la fórmula XII a partir del correspondiente com-

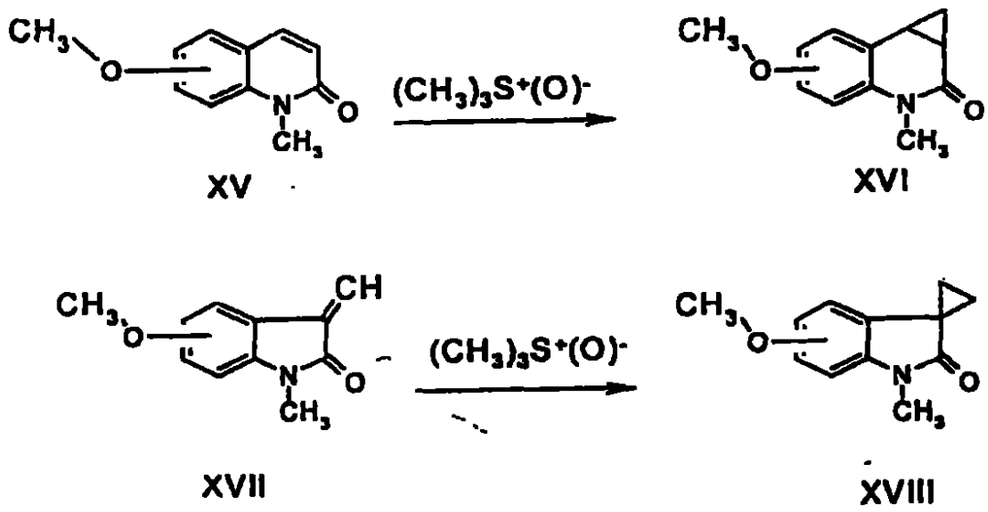
puesto de la fórmula XIV se puede realizar en un ácido tal como ácido sulfúrico, fosfórico, tríflico, hidrofluórico o polifosfórico, con o sin un disolvente inerte adicional, a una temperatura desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 150 °C durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas. Las condiciones preferidas incluyen calentar el compuesto de la fórmula XIV en ácido polifosfórico puro durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 100 °C.

Los compuestos de la fórmula X se pueden formar por medio de acilación de la anilina de la fórmula IX con un agente acilante tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de cloroacetilo. Típicamente, esta transformación se realiza en un disolvente inerte o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, éter, benceno, THF, dioxano, agua o cloroformo, o cualquier disolvente inerte, en presencia de una base tal como un bicarbonato, un carbonato o trietilamina, a una temperatura entre aproximadamente –50 °C y aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula X se forma por la reacción de cloruro de 3-cloropropionilo en cloruro de metileno/agua, usando bicarbonato de sodio como la base, a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. El compuesto de la fórmula XI se forma haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de la fórmula X con un ácido Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro estánnico, cloruro estannoso, o cloruro de titanio, ya sea puro o en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, benceno o tolueno, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 300 °C, durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula XI se forma por la reacción del correspondiente compuesto de la fórmula X con cloruro de aluminio puro, a aproximadamente 210 °C durante un periodo de aproximadamente 10 minutos.

Los compuestos de la fórmula XI donde R^5 es hidroxi y/o R^6 es hidrógeno se pueden convertir en los correspondientes compuestos en los que R^5 o R^6 son, respectivamente, un grupo alcoxi o alquilo haciéndolos reaccionar con un electrófilo adecuado elegido entre yoduro de metilo, sulfato de dimetilo y triflato de metilo. Esta reacción se realiza en presencia de una base tal como *t*-butóxido de sodio o potasio o hidruro de sodio o potasio. Se puede usar un disolvente inerte adecuado tal como THF, éter o dimetoxietano. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura desde aproximadamente –50 °C hasta aproximadamente temperatura ambiente. Las condiciones preferidas incluyen yoduro de metilo en THF en presencia de *t*-butóxido de potasio, a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente tem-

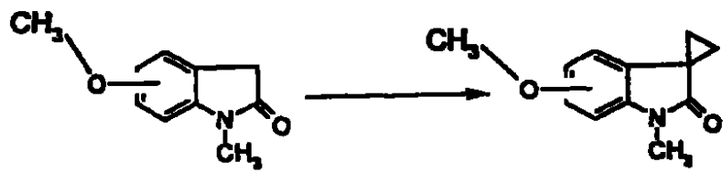
peratura ambiente, durante aproximadamente 16 horas.

Esquema D



Los compuestos XVI y XVIII se pueden preparar como se muestra en el esquema D usando las condiciones descritas por Bernard *et al.* CAN 67: 120195. La reacción se puede realizar con yoduro, cloruro o bromuro de trimetilsulfonio, en un disolvente tal como DMSO, THF, DME; éter o DMF usando una base tal como hidruro de sodio o potasio, butil- o hexil-litio a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 días. Las condiciones preferidas implican el uso de cloruro de trimetilsulfonio en DMSO con hidruro de sodio a una temperatura de aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 1 semana. Las condiciones más preferidas incluyen el uso de yoduro de trimetilsulfonio en THF con hexil-litio a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta el punto de reflujo del disolvente durante aproximadamente 1,5 horas. Los compuestos XVI y XVIII se pueden transformar entonces como antes en los compuestos de la fórmula II (véase el esquema B) y transformar después en los compuestos de la fórmula I (véanse los esquemas A-I y A-III).

Esquema E

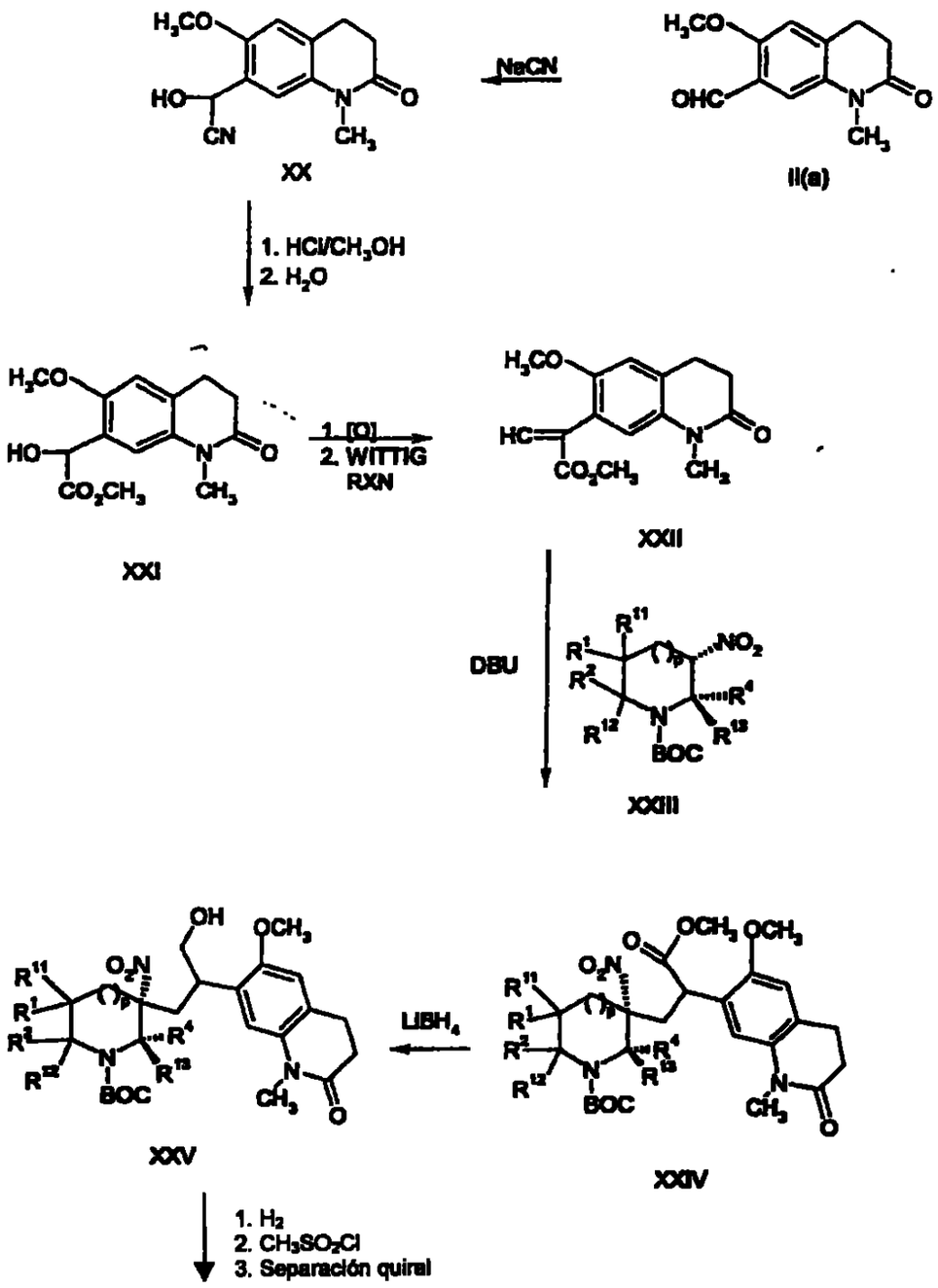


XIX XVIII

Los compuestos de la fórmula XVIII se preparan preferiblemente directamente a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula XIX por medio del uso de

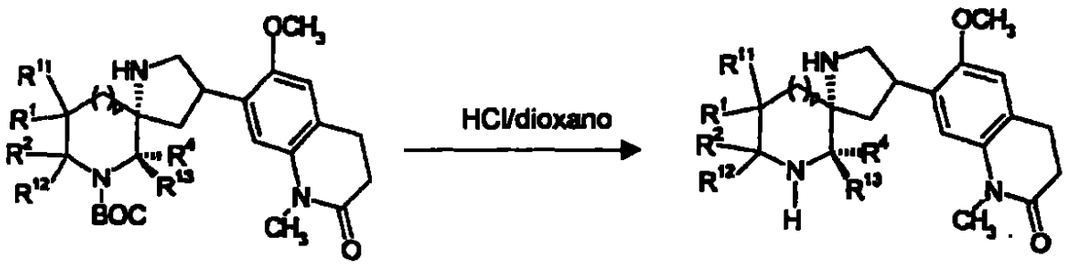
una base adecuada y un agente alquilante en un disolvente inerte. Las bases adecuadas incluyen pero no están limitadas a hidruro de sodio, potasio o litio, y dialquilamiduros de litio tales como diisopropil-amiduro de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de potasio. Los agentes alquilantes adecuados incluyen dibromoetano, yodobromoetano, dimesilato o ditosilato de etilenglicol, yodocloroetano y similares. Los disolventes inertes adecuados incluyen THF, éter, dimetoxietano y DMF. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Las condiciones más preferidas incluyen la reacción del substrato XIX en DMF con hidruro de sodio como la base y dibromoetano como el agente alquilante a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas.

Esquema F


NaCN
XX
II(a)
1. HCl/CH3OH
2. H2O
1. [O]
2. WITTIG RXN
XXI
XXII
DBU
XXIII
LiBH4
XXV
XXIV
1. H2
2. CH3SO2Cl
3. Separación quiral

60252 277

Esquema F (continuación)



XXVI

I(b)

Los compuestos espirocíclicos indicados en el esquema F se pueden preparar usando la siguiente secuencia general de reacción. El aldehído de partida de la fórmula II(a) se disuelve en un disolvente no polar, preferiblemente acetato de etilo, a una temperatura desde aproximadamente –50 °C hasta aproximadamente 50 °C, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, y a esta solución se añade bisulfito de sodio acuoso, seguido por cianuro de sodio (NaCN) acuoso. Se agita la mezcla durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente durante aproximadamente 4 horas, se añade una segunda porción de NaCN acuoso, y se continúa agitando durante aproximadamente 18 horas. La cianhidrina resultante de la fórmula XX se aísla y se disuelve en metanol saturado con cloruro de hidrógeno (HCl) gas. La solución resultante se somete entonces a reflujo durante aproximadamente 3 horas. De esta solución se puede aislar el deseado hidroxi-éster de la fórmula XXI.

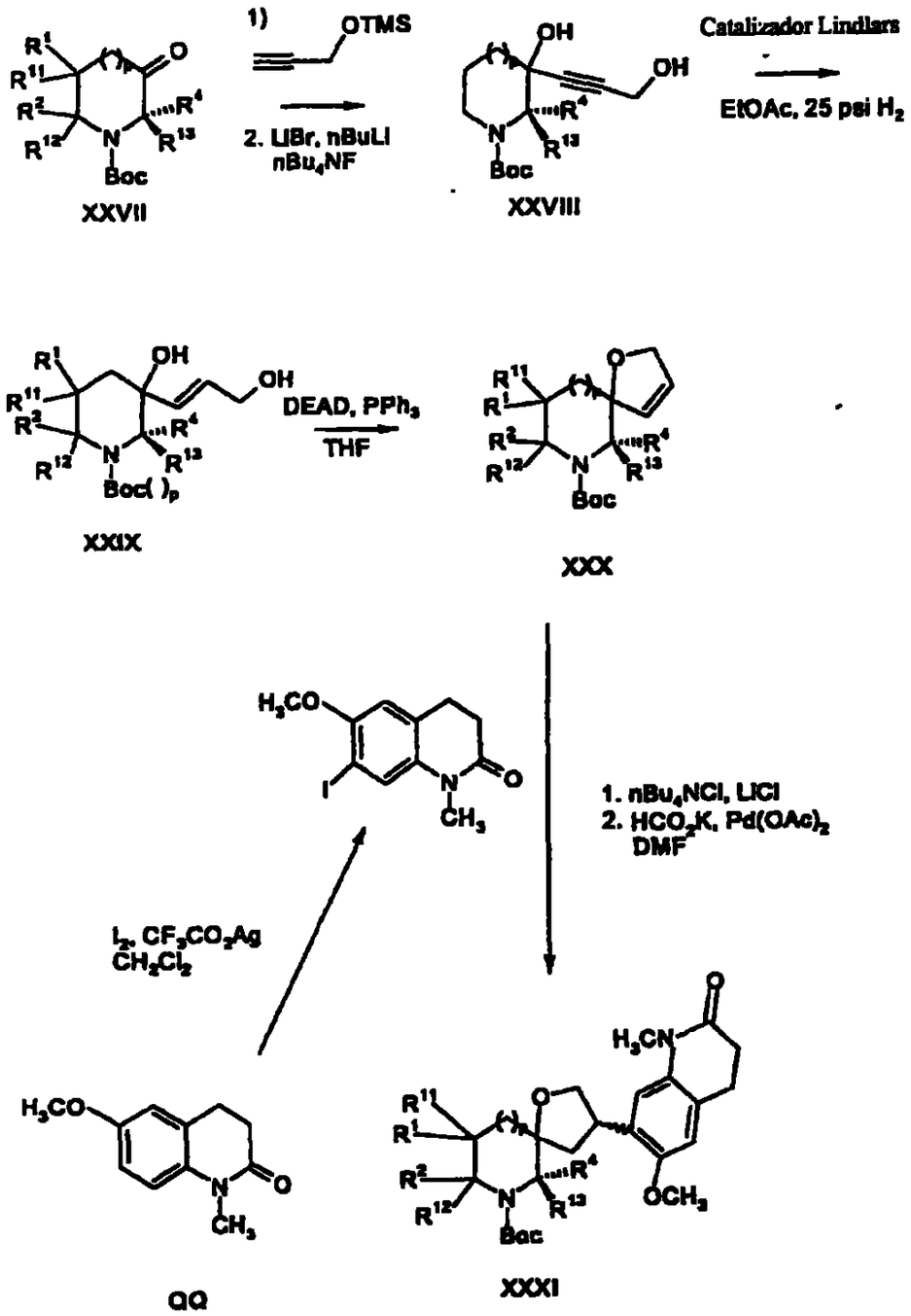
El hidroxi-éster de la fórmula XXI se puede oxidar al correspondiente ceto-éster usando una variedad de reactivos oxidantes (preferiblemente CrO_3/H_2SO_4; reactivo de Jones) en un disolvente no prótico, preferiblemente acetona. El cetoácido se hace reaccionar entonces con bromuro de metil-trifenilfosfonio usando las condiciones estándar de Wittig (*n*-Bu Li/THF; de aproximadamente –20 °C a aproximadamente temperatura ambiente) para obtener el derivado éster no saturado de la fórmula XXII. El derivado éster no saturado de la fórmula XXII se mezcla entonces con el compuesto de la fórmula XXIII en un disolvente no polar, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), y se trata con una base no acuosa, preferiblemente 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La reacción se calienta entonces a reflujo durante un periodo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 36 horas, preferiblemente durante aproximadamente 18 horas. El aducto éster resultante de la fórmula XXIV se puede reducir entonces usando una variedad de agentes reductores conocidos, preferiblemente $LiBH_4$, en

un disolvente éter no prótico, preferiblemente éter etílico, para obtener el derivado nitro-alcohol de la fórmula XXV.

La reducción del grupo nitro se puede conseguir usando la metodología estándar, preferiblemente hidrogenación en etanol usando un catalizador de níquel Raney, y la ciclación hasta el espirociclo se puede conseguir por activación del alcohol, preferiblemente usando cloruro de metanosulfonilo en cloruro de metileno desde aproximadamente –20 °C hasta aproximadamente 40 °C, preferiblemente a aproximadamente 5 °C. La separación de los enantiómeros resultantes por cromatografía quiral es un procedimiento estándar conocido por los expertos en la técnica. Por la separación final del grupo protector del nitrógeno usando condiciones estándar, preferiblemente dioxano/HCl, se obtiene el producto final de la fórmula I(b).

Los compuestos de la fórmula I donde B es CH_2, A es CH y G es OCH_2, se pueden preparar usando el método ilustrado en el esquema G. Los compuestos de la fórmula QQ se pueden reemplazar con el apropiado compuesto de la fórmula IV, como se ha definido antes para el esquema B para obtener compuestos de la fórmula I que tienen las deseadas definiciones de Q, W, Y, Z, R^5, R^6, R^7 y R^8.

Esquema G



XXVII

XXVIII

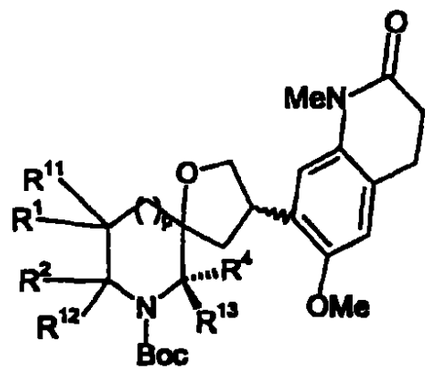
XXIX

XXX

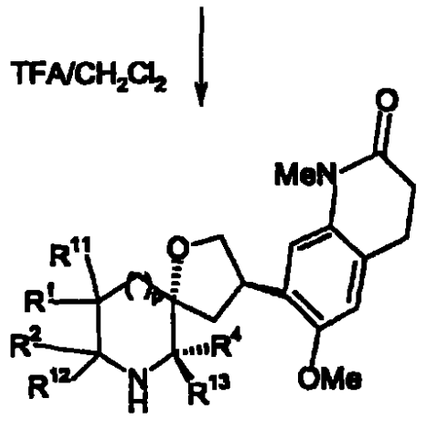
QQ

XXXI

Esquema G (continuación)



XXXI



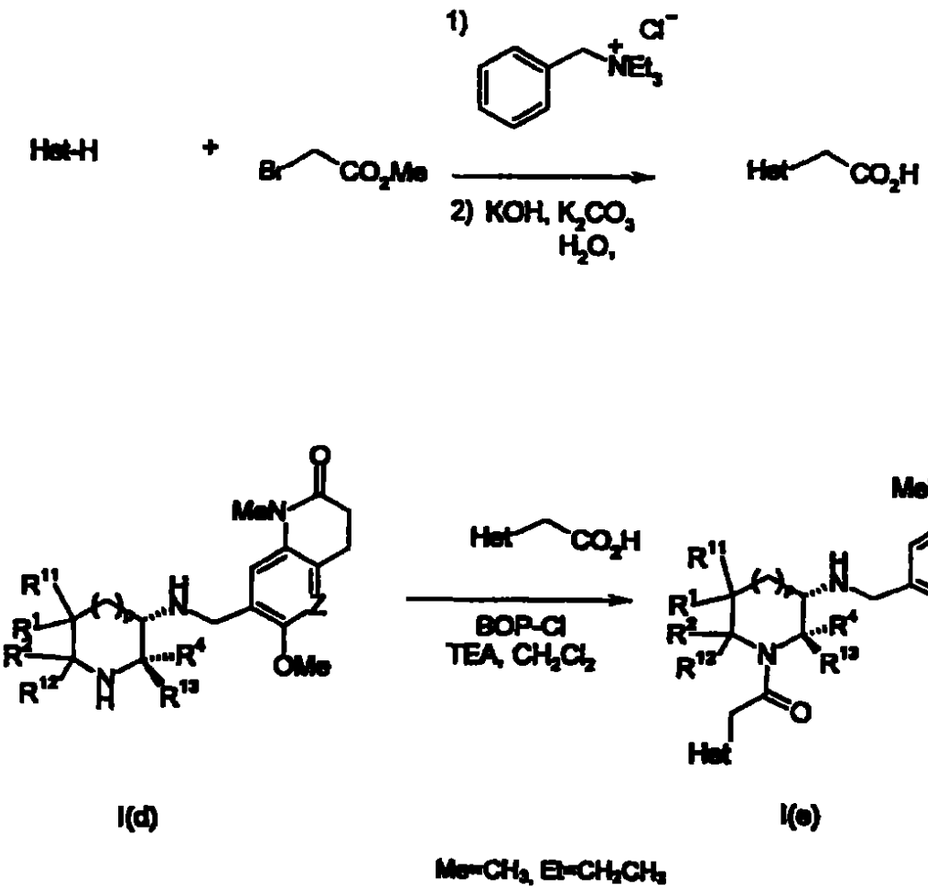
I(c)

Me = CH_3

El esquema H ilustra un método para añadir un grupo Het-CH_2-C(=O)-, como sustituyente de R^3, a un compuesto análogo de la fórmula I donde R^3 es hidrógeno. (Het se define como se han definido antes los sustituyentes heterocíclicos sobre R^3 con la condición de que Het debe contener una amina secundaria). Het-H se condensa con metoxi-bromoacetato o etoxi-bromoacetato, en presencia de un catalizador básico de hidrocloruro de amina terciaria tal como dietil-bencilamina, hidrocloruro de piridinio, o hidrocloruro de diisopropil-etilamina a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente. El éster se hidroliza con una suspensión de carbonato de potasio en una solución acuosa de hidróxido de potasio a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo durante un

periodo de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 48 horas. El ácido acético sustituido y la piperidina I(d) se acoplan con cualquier agente estándar de acoplamiento de péptidos tal como Bop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio), Py-Brop (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio) o T3P (*anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico*), a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas para formar el producto final.

Esquema H



I(d) I(e)

Me=CH_3, Et=CH_2CH_3

El esquema J ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula I donde R_2 es alquilo.

Los materiales de partida usados en este esquema (compuestos de la fórmula XXXII) se pueden preparar a partir de alquil-vinil-cetonas comercialmente disponibles por reacción con nitrometano en presencia de una base adecuada tal como alcóxido de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o carbonato de sodio o potasio, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, *terc*-butanol, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, THF, DMF, DMSO, éter o

acetato de etilo, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 100 °C. (J. Am. Chem. Soc., 74, 3864-368 (2952)). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando nitrometano en metanol a temperatura entre aproximadamente – 30 °C y aproximadamente 0 °C con metóxido de sodio como la base, y metil-vinil-cetona como el electrófilo. Alternativamente, la reacción se puede realizar en condiciones acuosas neutras como se describe en la bibliografía, por ejemplo Tetrahedron Lett. 1929-1932 (1982).

Los compuestos de la fórmula XXXIII se pueden preparar usando una reacción modificada de Henry que condensa para dar iminas cíclicas sustituidas. En primer lugar, se protege la cetona como un cetal por el uso de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico o un ácido orgánico catalítico tal como ácido canforsulfónico o ácido toluenosulfónico, en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, propanol, o etilenglicol, con un eliminador de agua tal como ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, sulfato de magnesio, o tamices moleculares, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 75 °C. Después se condensa el nitroacetal *in situ* con una imina creada por una fuente de amina tal como acetato de amonio, cloruro de amonio, o formiato de amonio, y un aldehído tal como alguno de los aldehídos aromáticos sustituidos de diferentes formas, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 75 °C. Se convierte entonces el acetal en la cetona por adición de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico en agua, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 75 °C, lo que hace que se produzca la ciclación, dando el compuesto XXXIII. Preferiblemente, la nitrocetona se disuelve en metanol a aproximadamente temperatura ambiente con una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico y ortoformiato de trimetilo. Se añade entonces formiato de amonio, seguido por benzaldehído. Se añade ácido sulfúrico acuoso para dar la imina cíclica XXXIII.

El compuesto resultante de la fórmula XXXIII se disuelve en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol o *t*-butanol y su base de litio, sodio o potasio y se añade a una solución de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico en un disolvente alcohólico con un eliminador de agua tal como ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, sulfato de magnesio o tamices moleculares, a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 75 °C. Esta reacción da el correspondiente producto de la fórmula XXXIV. Preferiblemente, la nitroimina se disuelve en metóxido de sodio en metanol y se añade a una solución a 0 °C de ácido sulfúrico y ortoformiato de trimetilo en metanol.

El correspondiente compuesto de la fórmula XXXV-a se crea por la reducción

estéreoselectiva de la imina de la fórmula XXXIV. La imina se reduce con un ácido Lewis tal como trimetilaluminio, trietilaluminio, y tricloroaluminio y una fuente de hidruro tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutil-aluminio. Típicamente, esta reacción se realiza en un disolvente orgánico tal como THF, éter o glima a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente -78 °C. Preferiblemente, la imina se reduce con trietilaluminio e hidruro de litio y aluminio en THF a aproximadamente -78 °C.

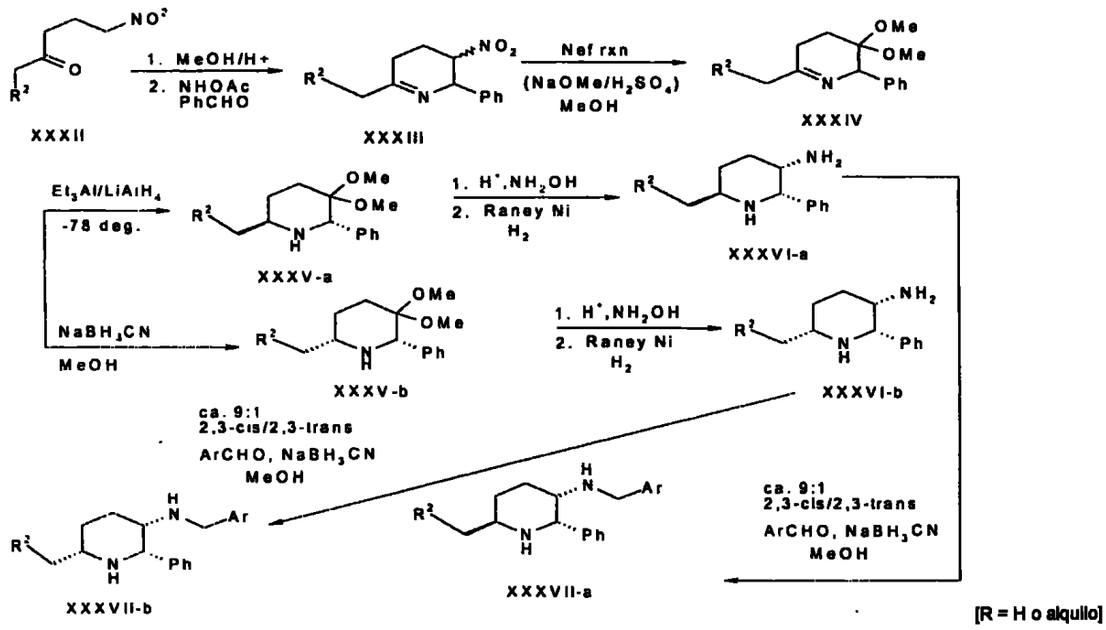
Los compuestos de la fórmula XXXV-a se convierten en el correspondiente compuesto de la fórmula XXXVI-a por conversión del acetal en la oxima y después reducción para dar la amina. El acetal se agita en agua y un co-disolvente orgánico tal como THF con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido nítrico, hidroxilamina, y una solución tampón tal como acetato de amonio o cloruro de amonio a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. La reducción de la oxima se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético, usando un catalizador tal como níquel Raney, platino o paladio, en una atmósfera de hidrógeno de aproximadamente 6,8 kPa a aproximadamente 344,8 kPa a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 60 °C. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula XXXV-a y el hidrocloruro de hidroxilamina se disuelven en agua, THF y ácido clorhídrico concentrado, y después se añade acetato de amonio a aproximadamente temperatura ambiente. Después se reduce la oxima por níquel Raney en etanol bajo 275,8 kPa de hidrógeno a aproximadamente temperatura ambiente.

Los productos finales de la fórmula XXXVII-a se preparan por aminación reductora de los correspondientes compuestos de la fórmula XXXVI-a usando un aldehído apropiado, un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido canforsulfónico o ácido toluenosulfónico, y una fuente de hidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, o THF a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 75 °C. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula XXXVI-a, un aldehído aromático apropiado, ácido acético, y cianoborohidruro de sodio se agitan en metanol a aproximadamente temperatura ambiente para dar el producto deseado de la fórmula XXXVII-a.

Los materiales de partida del tipo de la fórmula XXXVII-b, que tienen la configuración estereoquímica en el sitio R^2 opuesta a los de la fórmula XXXVII-a, se pueden preparar por una secuencia de reacción similar en la que el único cambio está en el conjunto de condiciones usadas para la reducción de la imina. Por ejemplo, la sustitu-

ción del trietilaluminio/$LiAlH_4$ por $NaBH_3CN$/MeOH da el compuesto XXXV-b. Hay muchos otros métodos de reducción disponibles para esta transformación y son normalmente conocidos por los expertos en la técnica. Las condiciones preferidas incluyen la reducción con $NaBH_4$ en disolventes alcohólicos o etéreos o la reducción con $NaBHOAc_3$ en presencia de un ácido tal como ácido acético en disolventes clorados tales como CH_2Cl_2 o $CHCl_3$ o en otros disolventes inertes tales como benceno, tolueno, éter, THF o glima. Se puede usar también $LiAl_4$ en éter, THF o glima en ausencia de trietilaluminio. Estas reducciones se realizan generalmente a temperaturas desde aproximadamente -78 °C hasta aproximadamente 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60°C. Las subsiguientes secuencias de reacción que dan el compuesto de la fórmula XXXVII-b pueden tener lugar en las mismas condiciones que las secuencias de reacción que dan el compuesto de la fórmula XXXVII-a.

Esquema J



[R = H o alquilo]

286
292

66291

El esquema K ilustra la síntesis de ciertos compuestos de la fórmula I donde Q es SO_2 y W es etileno.

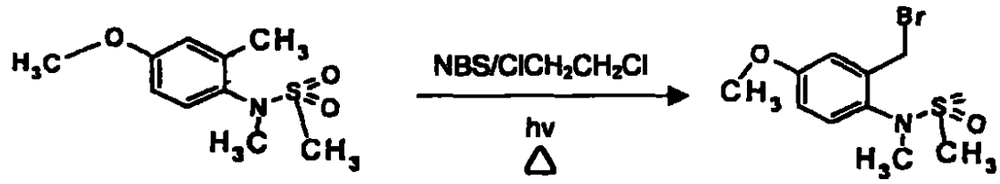
El material de partida usado en este esquema (compuesto XXXVIII) se puede preparar a partir de 4-metoxi-2-metil-anilina comercialmente disponible por reacción con cloruro (o bromuro) de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico en presencia de una base adecuada tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, éter, acetato de etilo, tetracloruro de carbono o cloroformo. Preferiblemente, la reacción se realiza en cloruro de metileno con cloruro de metanosulfonilo en presencia de piridina. La sulfonamida resultante se trata con una base adecuada tal como hidruro de sodio o potasio o *terc*-butóxido de sodio o potasio en un disolvente tal como DMF, N-metilpirrolidinona, dimetilacetamida, THF o DMSO. La sal resultante se hace reaccionar con yoduro de metilo o sulfato de dimetilo para formar el compuesto de la fórmula XXXVIII. Preferiblemente, la reacción se realiza en DMF a temperatura ambiente usando yoduro de metilo, con hidruro de sodio como la base. Por la reacción del compuesto de la fórmula XXXVIII en tetracloruro de carbono o dicloroetano con N-bromosuccinimida o dibromodimetil-hidantoína, dibromodifenil-hidantoína o bromo elemental, con o sin irradiación por una luz de inundación a una temperatura cerca del punto de reflujo del disolvente, se obtiene el bromuro de la fórmula XXXIX. Preferiblemente, la reacción se realiza en tetracloruro de carbono con N-bromosuccinimida, a reflujo, en presencia de luz visible de alta intensidad.

El bromuro de la fórmula XXXIX se cicla entonces para formar la sultama de la fórmula XL como sigue. La formación de un anión con una base tal como hidruro de sodio o potasio o *terc*-butóxido de sodio o potasio en un disolvente tal como DMF, N-metilpirrolidinona, dimetilacetamida, THF o DMSO produce una sultama intermedia que tiene una estructura idéntica a la del compuesto XL excepto que el aldehído del compuesto XL está reemplazado con un átomo de hidrógeno. La formilación directa o indirecta de tal sultama intermedia da el compuesto de la fórmula XL. Se puede usar cualquiera de una serie de métodos de formilación conocidos por los expertos en la técnica para introducir un grupo formilo en el anillo bencénico. Por ejemplo, la formilación directa se puede realizar poniendo en contacto el compuesto de la fórmula con un agente formilante adecuado en presencia de un catalizador adecuado. Los sistemas adecuados de agentes formilantes/catalizador incluyen diclorometil-metil-éter/cloruro de titanio (IV) ($Cl_2CHOCH_3/TiCl_4$), diclorometil-metil-éter/cloruro de aluminio ($Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$), diclorometil-metil-éter/cloruro de estaño (IV) ($Cl_2CHOCH_3/SnCl_4$), diclorometil-metil-éter/eterato de trifluoruro de boro (Cl_2CHOCH_3/BF_3OEt), ácido trifluo-

roacético (CF_3CO_2H)/hexametilentetramina (condiciones de Duff modificadas) y tricloruro de fosforilo ($POCl_3$)/DMF (condiciones de Vilsmeier).

La formilación indirecta se puede conseguir por halogenación de la sultama intermedia indicada antes, desplazando el átomo de halógeno con un grupo ciano, y sometiendo después a reducción el compuesto resultante sustituido con ciano. Alternativamente, el halógeno se puede someter a un intercambio de halógeno y metal con butil-litio. El intermedio de litio se puede tratar entonces con dimetilformamida para conseguir el compuesto II. La halogenación se puede realizar de acuerdo con el procedimiento descrito por G. A. Olah *et al.*, J. Org. Chem. 58, 3194 (1993). El desplazamiento del átomo de halógeno con un grupo ciano se puede realizar según los métodos descritos por D. M. Tschaem *et al.*, Synth. Commun, 24, 887 (1994) y por K. Takagi *et al.*, 64 Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). La reducción se puede realizar en presencia de hidruro de diisopropil-aluminio (DIBAL-H) en diclorometano o de níquel Raney en ácido fórmico. El aldehído de la fórmula XL se acopla entonces con el compuesto apropiado de la fórmula $T\text{-}NH_2$, que se define como antes para el esquema A-I excepto que R^3 es BOC, como se ha descrito en los esquemas A-I a A-III.

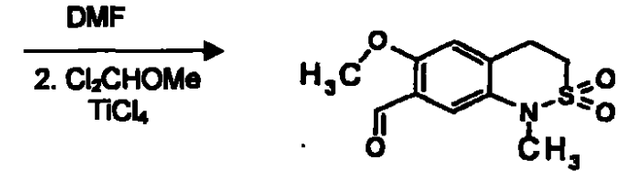
Esquema K



Disponible en dos etapas a partir de 4-metoxi-2-metil-anilina

XXXVIII

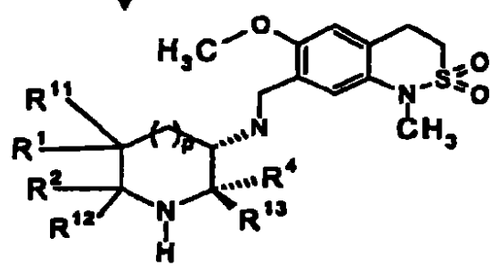
XXXIX



XL

T-NH_2
(definido como antes para el esquema A-I excepto que R^3 = BOC)

Tolueno
-H_2O,
después
$NaBH(Oac)_3$



I(d)

El esquema L ilustra un método para preparar los compuestos de la fórmula I donde R^3 bencilo y donde R^{12} y R^{13}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo.

Los materiales de partida para el esquema L se pueden preparar a partir de 2-bromo-3-hidroxipiridina o de una forma similar, a partir de 2-yodo-3-hidroxipiridina. La reacción se puede realizar usando cualquiera de estos materiales de partida y un nucleófilo tal como ácido fenil (o fenil sustituido)-borónico u otro éster borónico sustituido con arilo o fenilaquil-borano y/o un arilo (o arilo sustituido)-estannano tal como fenil-tri-*n*-butilestannano o feniltrimetilestannano. Usualmente se emplea un catalizador de paladio. Este puede ser o bien una fuente de paladio (0) con una variedad de ligandos

de fosfina, incluyendo pero sin limitarse a él paladio-tetrakisfenil-fosfina, o bien una fuente no fosfínica tal como paladio-dibenciliden-acetona (dba) o una fuente de paladio (II) tal como acetato de paladio o dicloruro de paladio-bis-trifenilfosfina. La reacción se puede realizar en una serie de disolventes o mezclas de disolventes tales como acetato de etilo, cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, benceno, éter, THF o DMF y agua, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de reflujo del disolvente, en presencia de una base adecuada tal como carbonato o bicarbonato de sodio o potasio. Preferiblemente, se usan 2-bromo-3-hidroxipiridina y ácido fenilborónico, con paladio-tetrakisfenil-fosfina como el catalizador, en una mezcla de benceno, agua y carbonato de sodio.

El producto de esta etapa (compuesto de la fórmula XLII) se alquila con bromuro, cloruro, mesilato, triflato o yoduro de bencilo, o un bromuro de bencilo sustituido en uno de una serie de disolventes tales como acetonitrilo, etanol, metanol o agua, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de reflujo del disolvente. El producto de esta reacción es una sal de piridina (sal de la fórmula XLIII). Las condiciones más preferidas incluyen el uso de acetonitrilo a reflujo con bromuro de bencilo para formar un bromuro de piridinio. La sal resultante de la fórmula XLIII se puede convertir en una betaína con una base adecuada, ya sea en una etapa separada o *in situ* por medio de la siguiente reacción. Típicamente, la sal de piridinio se trata con amberlita™ u otro tipo de resina básica de cambio iónico o trietilamina, diisopropiletilamina, hidróxido de sodio, carbonato o bicarbonato de sodio a aproximadamente temperatura ambiente. Las condiciones más preferidas incluyen el uso de amberlita™, una resina de cambio iónico fuertemente básica. La betaína se hace reaccionar entonces con una vinil-sulfona tal como fenil-vinil-sulfona o fenil sustituido-vinil-sulfona en un disolvente inerte tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, benceno, éter, THF o DMF a aproximadamente el punto de reflujo del disolvente. Típicamente, se añade un radical inhibidor tal como hidroquinona o un inhibidor relacionado para evitar la polimerización del radical de la vinil-sulfona. Más preferiblemente, se usa fenil-vinilsulfona en tolueno a reflujo con hidroquinona.

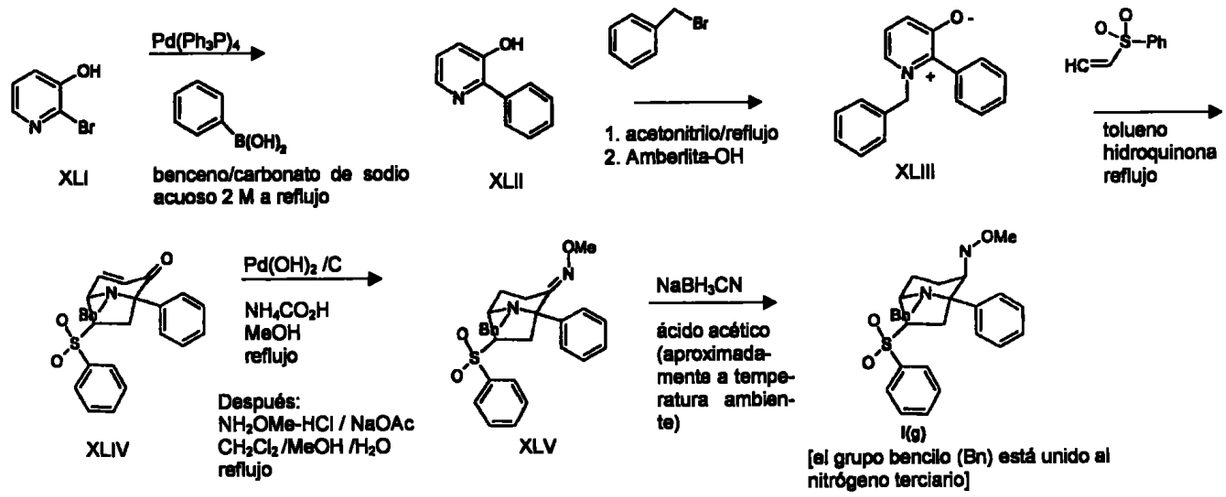
El producto resultante, una enona (compuesto de la fórmula XLIV), contiene un doble enlace carbono-carbono, que se puede reducir bajo una presión de hidrógeno de 6,9-758,4 kPa usando un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, óxido de platino o platino sobre carbono. Esta reacción se puede realizar en un disolvente tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de reflujo del disolvente. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo usando formiato de

amonio u otra sal formiato como fuente de hidrógeno. Preferiblemente, se usa formiato de amonio en metanol a reflujo con $Pd(OH)_2/C$. La cetona resultante se convierte en un éter de oxima o en una oxima usando hidroxilamina-metil-éter o alternativamente, éter etílico o éter bencílico así como la propia hidroxilamina. La reacción se puede realizar en un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre acetato de etilo, cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, benceno, éter, THF, DMF, metanol, etanol y agua, o sus mezclas, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de reflujo del disolvente, con una solución tampón adecuada tal como acetato de sodio o potasio. Las condiciones más preferidas incluyen el uso de una mezcla a reflujo de cloruro de metileno, metanol y agua con hidroxilamina-metil-éter y acetato de sodio. El metil-éter de oxima resultante (compuesto de la fórmula XLV) se puede reducir selectivamente con un agente reductor adecuado tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio o trietilsilano en un disolvente bajo condiciones ácidas. Los disolventes adecuados incluyen ácido acético, fórmico y trifluoroacético. Esta reacción se lleva a cabo normalmente a aproximadamente temperatura ambiente. Más preferiblemente se usa cianoborohidruro de sodio en ácido acético para obtener un compuesto de la fórmula I(g).

La reducción del éter de hidroxilamina se puede combinar con la separación de la fenilsulfona funcional. El agente reductor es típicamente sodio, litio o potasio metal, o amalgama de sodio, amalgama de aluminio o diyoduro de samario. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre amoniaco líquido, etanol, metanol, tolueno, THF, *t*-butanol y disolventes similares. La reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente –33 °C hasta aproximadamente temperatura ambiente o hasta aproximadamente el punto de reflujo del disolvente. Las condiciones más preferidas incluyen el uso de sodio metal en amoniaco líquido/THF a reflujo para obtener un compuesto de la fórmula XLVI. La separación del grupo protector del N-bencilo se puede realizar bajo 6,9-758,4 kPa de presión de hidrógeno usando un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio. Esta reacción se puede realizar en un disolvente tal como metanol, etanol o agua a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de reflujo del disolvente. Alternativamente, esta reacción se puede llevar a cabo usando formiato de amonio u otra sal formiato como fuente de hidrógeno. Preferiblemente, se usa formiato de amonio en metanol, con hidróxido de paladio sobre carbono como catalizador y la reacción se realiza en el punto de reflujo del disolvente. En la etapa final, el aldehído de la fórmula XLVII se acopla con el diaza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula XLVI (en el que el grupo protec-

tor de N-bencilo, Bn, ha sido separado) en las condiciones descritas antes para los esquemas A-I - A-III.

Esquema L

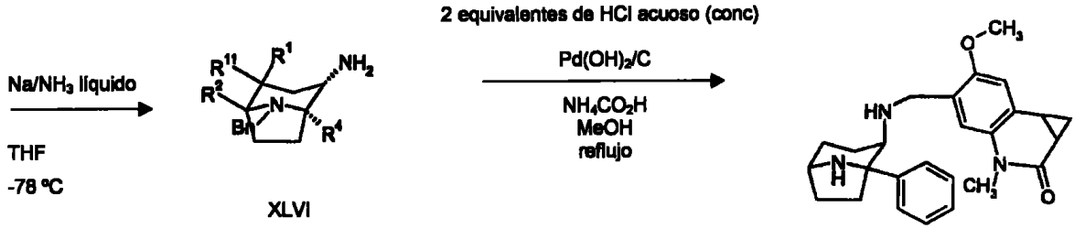


XLI XLII XLIII XLIV XLV I(g)

[el grupo bencilo (Bn) está unido al nitrógeno terciario]

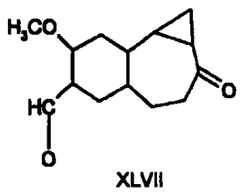
60R09

Esquema L (continuación)



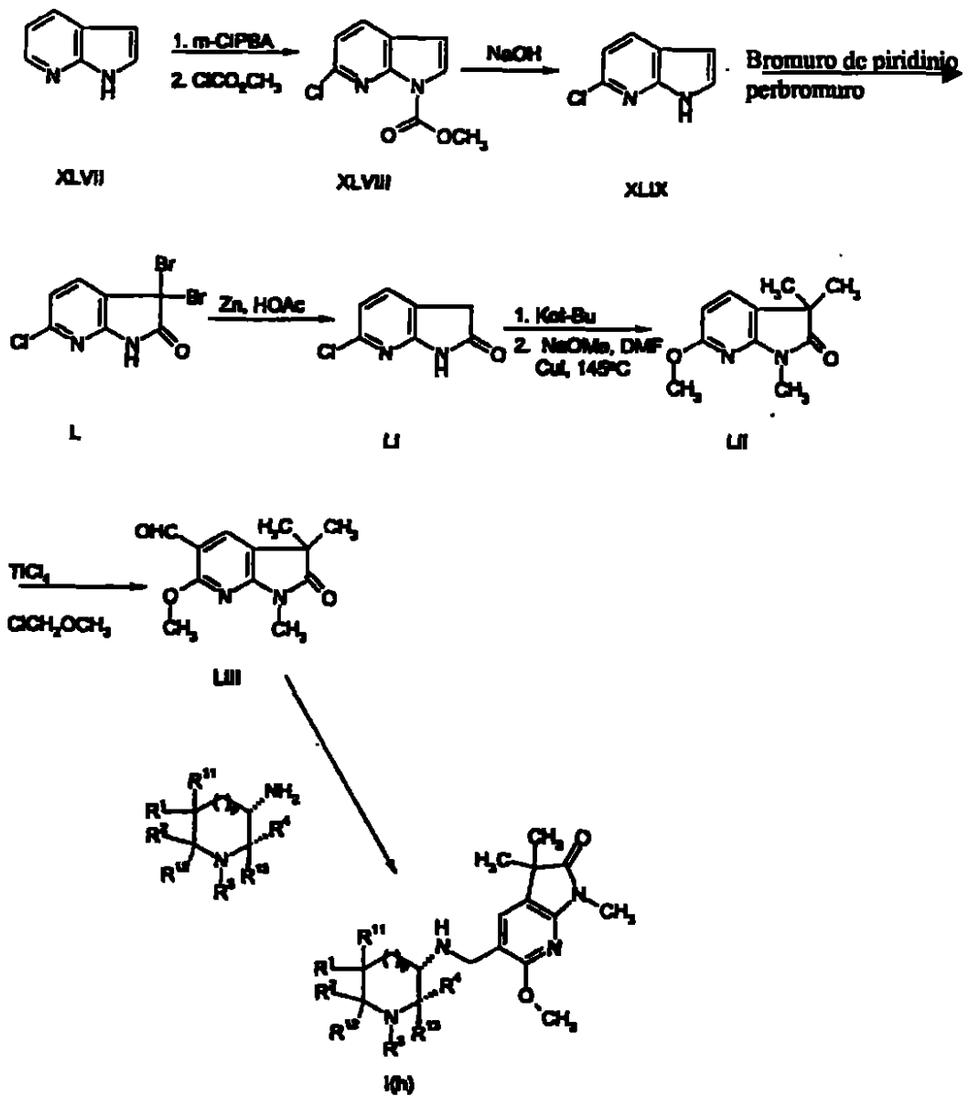
después: 1. Ar-CHO
tolueno/H_2O
2. $NaBH(Oac)_3$
DCE

Ar =



XLVII

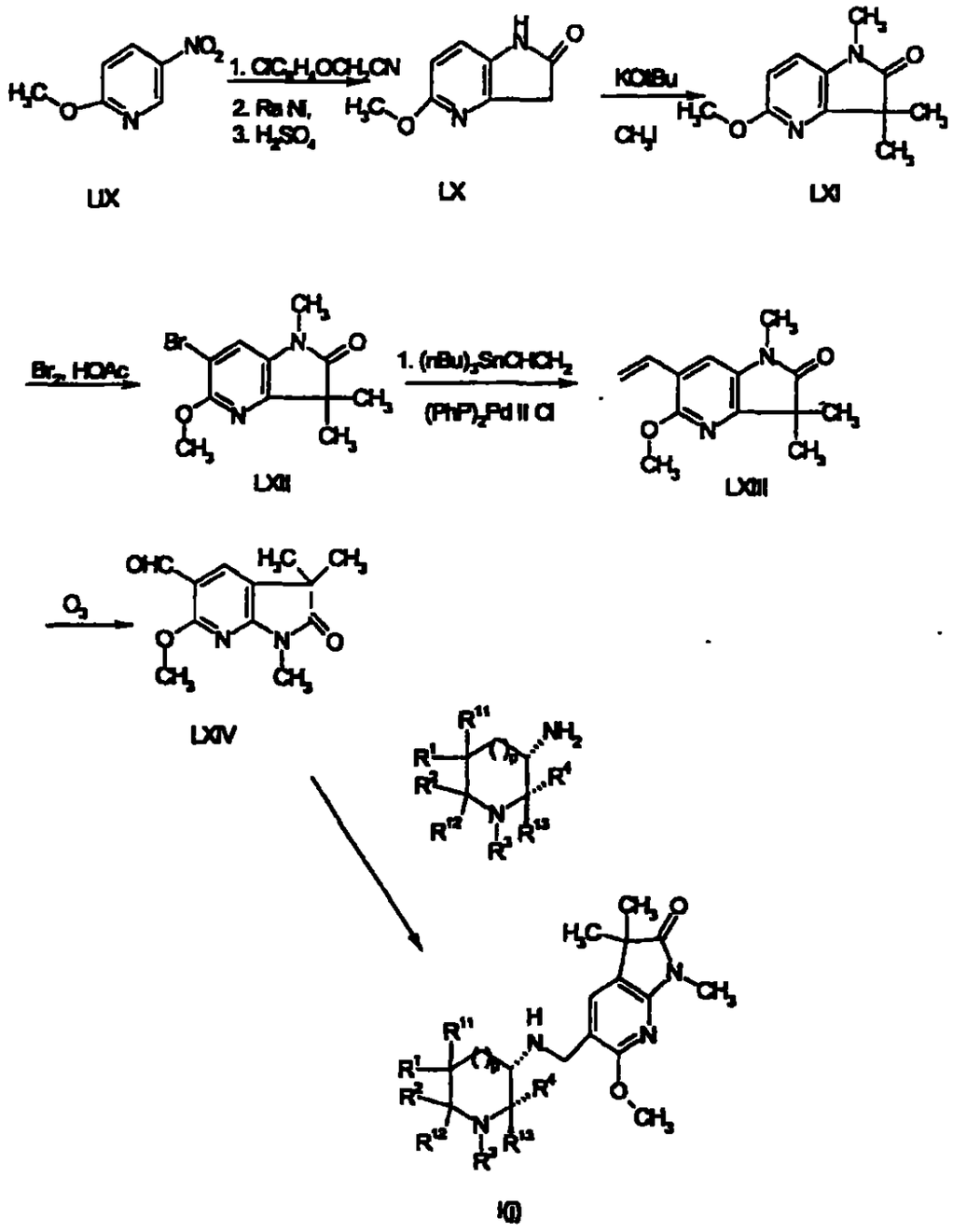
Esquema M



En relación al esquema M, el 7-azaindol (fórmula XLVII) (Aldrich) se trata con 1,4 equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico en dicloroetano a aproximadamente temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 4 horas. El producto de la reacción anterior se aísla y se disuelve en THF y se trata con 1 equivalente de hexametildisilano y 2,5 equivalentes de cloroformiato de metilo a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Con esta reacción se obtiene el compuesto clorado que tiene la fórmula XLVIII. La hidrólisis con hidróxido de sodio en metanol/agua a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas da el 6-cloro-7-azaindol (fórmula XLIX). Por tratamiento secuencial de este intermedio con perbromuro-bromuro de piridinio en *t*-butanol (*t*-BuOH) a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, seguido por

tratamiento con Zn en ácido acético (HOAc) a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos, se obtiene la 6-cloro-7-azaoxindol-2-ona (compuesto LI). El compuesto de la fórmula LI es entonces permetilado usando yoduro de metilo/*t*-butóxido de potasio a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y después se convierte en el derivado 6-metoxi de la fórmula LII usando metóxido de sodio (NaOMe) en DMF y un catalizador de yoduro de cobre (I) (CuI) a aproximadamente 145 °C durante aproximadamente 6 horas. El aldehído resultante de la fórmula LIII se puede formar entonces haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula LII con tetracloruro de titanio ($TiCl_4$)/α.α-diclorometil-metil-éter a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Las condiciones estándar de aminación reductora para acoplar el compuesto de la fórmula LIII con el apropiado compuesto de la fórmula T-NH_2 dará el compuesto final deseado de fórmula I(h).

Esquema N

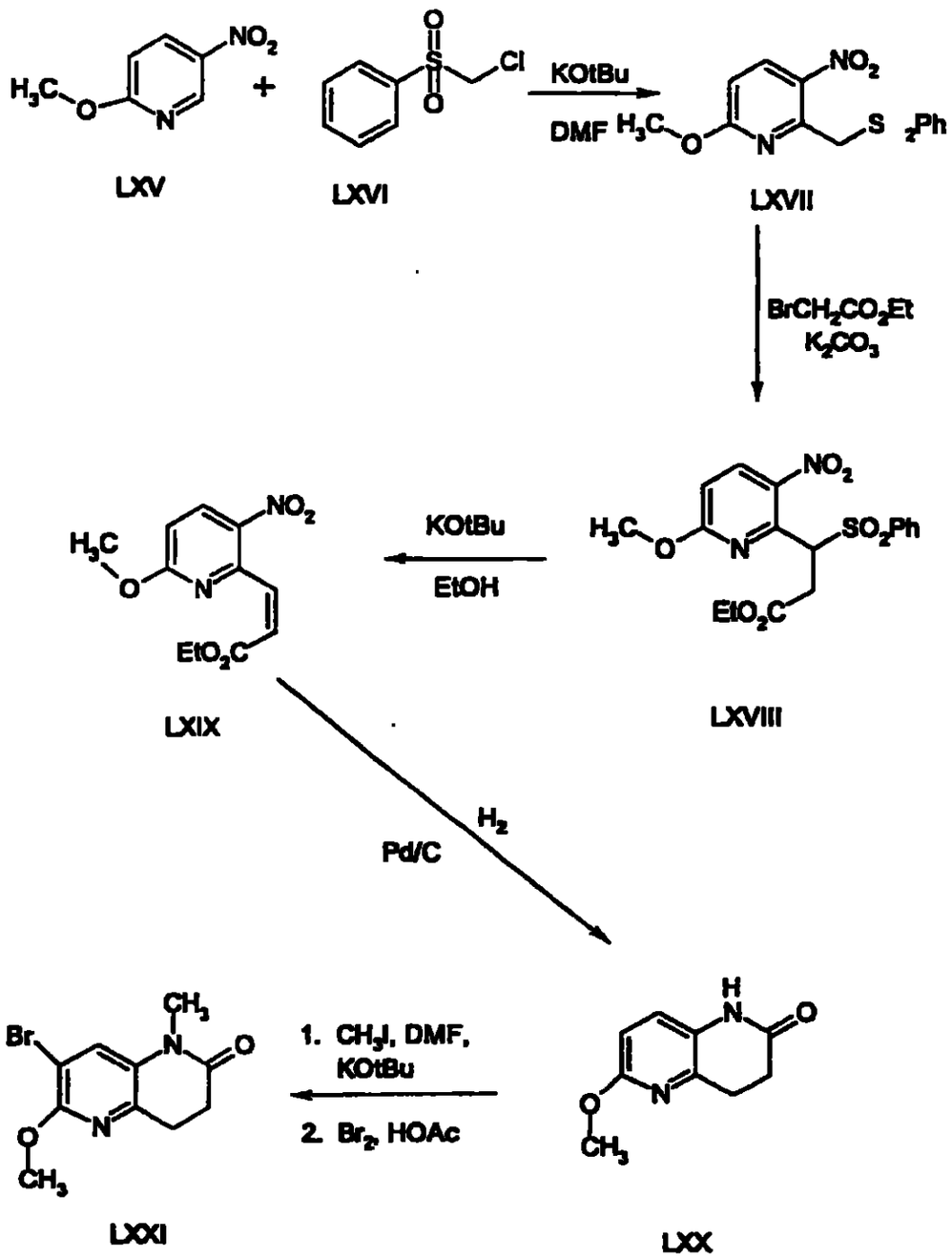


En relación al esquema N, el intermedio 4-aza-5-metoxi-oxindol (LX) se puede preparar de acuerdo con procedimientos publicados (véase Robinson *et al.*, *J. Het. Chem.*, 1996, *33*, 287-293). Se somete a permetilación usando yoduro de metilo/*t*-butóxido de potasio a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y después se somete a bromación (usando bromo (Br_2) líquido y ácido

297

acético) a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 hora). La vinilación del compuesto de la fórmula LXII se realiza usando tri-*n*-butil-vinil-estaño, hexametilfosforamida (HMPA), y un catalizador $(Ph_3P)_2PdCl_2$ a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 14 horas. Por ozonolisis del grupo vinilo en cloruro de metileno durante aproximadamente 5 minutos se obtuvo el derivado aldehído de la fórmula LXIV. El producto final deseado de la fórmula I(j) se forma en condiciones estándar de aminación reductora con el apropiado compuesto de la fórmula T-NH_2 como se ha descrito antes para los esquemas A-I - A-III.

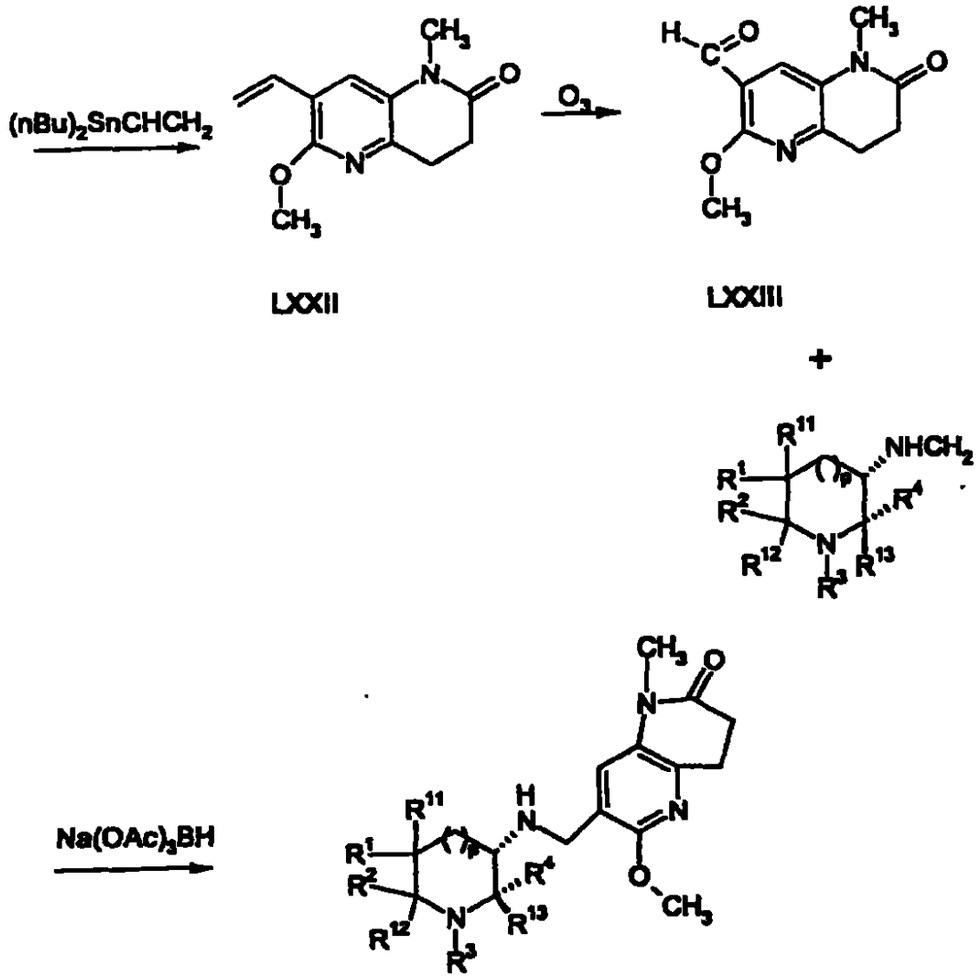
Esquema O


NO2
H3C
O
N
+
Cl
S
O
KOtBu
DMF
SPh
LXV
LXVI
LXVII
BrCH2CO2Et
K2CO3
SO2Ph
EtO2C
KOtBu
EtOH
LXVIII
LXIX
H2
Pd/C
CH3
Br
1. CH3I, DMF, KOtBu
2. Br2, HOAc
H
LXXI
LXX

299

Esquema O (continuación)

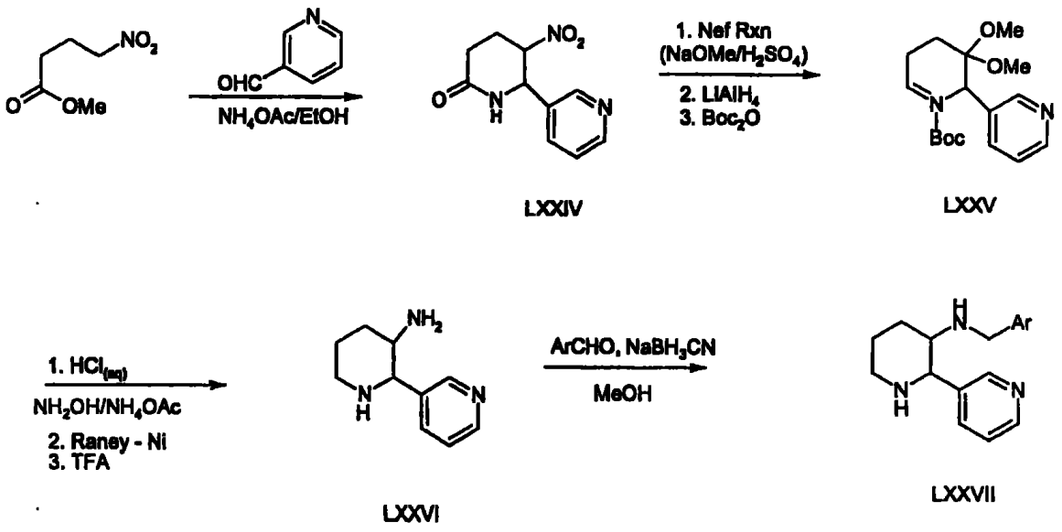
00304



En relación al esquema O, la 2-metoxi-5-nitropiridina (fórmula LXV) se convierte en el derivado fenilsulfona que tiene la fórmula LXVII haciéndola reaccionar con *t*-butóxido de potasio en DMF a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. El último compuesto se alquila entonces con bromoacetato de etilo en DMF, en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 2 horas. Por hidrogenación (usando hidrógeno gas a aproximadamente 275,8 kPa, un catalizador de paladio sobre carbono y un disolvente etanol) durante aproximadamente 18 horas se obtiene el producto ciclado en anillo de la fórmula LXX. El compuesto de la fórmula LXX se hace reaccionar entonces con yoduro de metilo a aproximadamente 0 °C en DMF durante aproximadamente de 1 a aproximadamente 4 horas, en presencia de una base orgánica, preferiblemente *t*-

butóxido de potasio. Después se mezclan los reactantes a aproximadamente 0 °C, y se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Por bromación del intermedio resultante usando bromo líquido y ácido acético a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 hora se obtiene el compuesto de la fórmula LXXI. Se puede llevar a cabo entonces la vinilación para producir el compuesto de la fórmula LXXII usando tri-*n*-butil-vinil-estaño, HMPA, y un catalizador $(Ph_3P)_2PdCl_2$ a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 14 horas. Por ozonolisis del grupo vinilo en cloruro de metileno durante aproximadamente 5 minutos se obtiene el derivado aldehído de la fórmula LXXIII. El producto final deseado de la fórmula I(k) se forma usando condiciones estándar de aminación reductora con el apropiado compuesto de la fórmula T-NH_2 como se ha descrito antes para los esquemas A-I - A-III.

Esquema P



LXXIV

LXXV

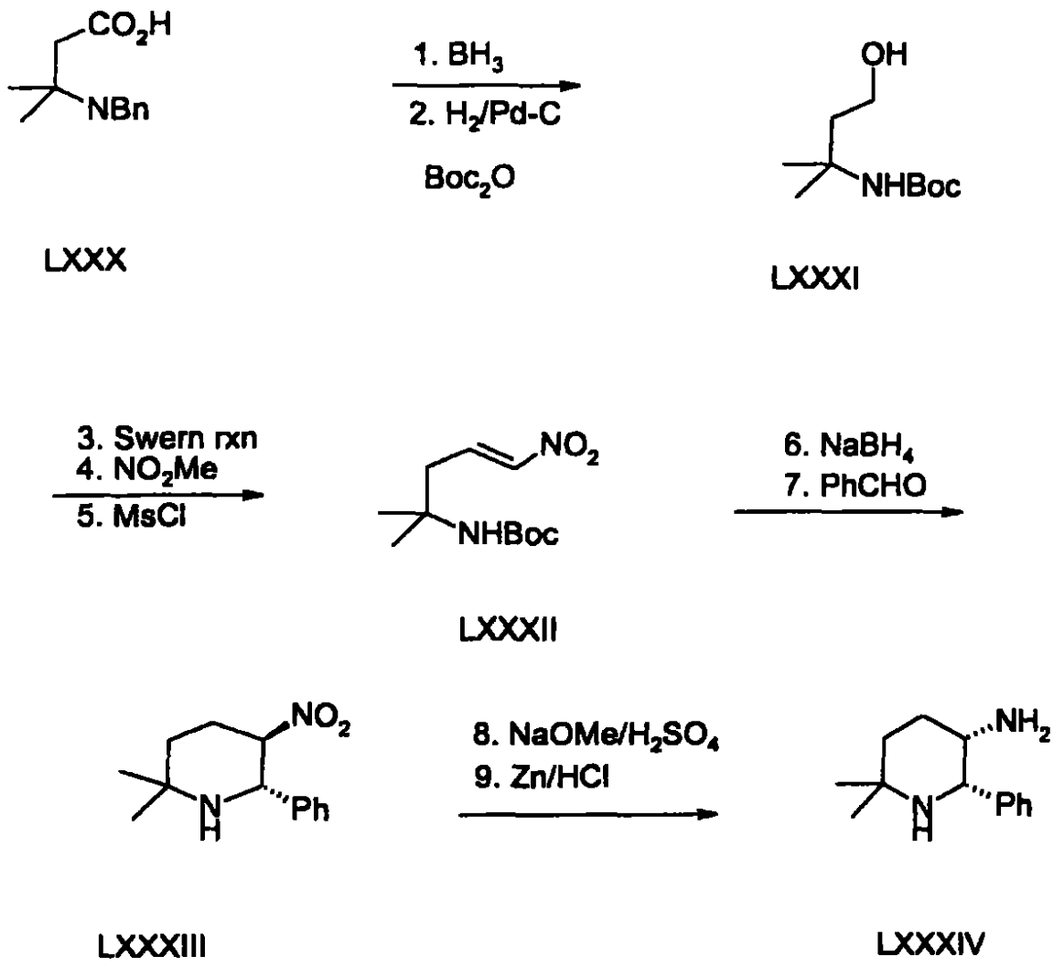
LXXVI

LXXVII

302

En relación con el esquema P, el éster metílico del ácido 4-nitrobutírico se convierte en el derivado de nitropiridilo de la fórmula LXXIV por reacción con piridin-3-carboxaldehído en presencia de una fuente de amoniaco tal como acetato de amonio, cloruro de amonio o formiato de amonio. La reacción se puede llevar a cabo en disolventes alcohólicos tales como metanol o etanol a temperaturas que varían desde aproximadamente –78 °C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo, siendo la temperatura de reflujo la preferida. El grupo nitro se convierte en el dimetil-acetal sometiéndolo a las condiciones de reacción de Nef como se ha descrito previamente. La reducción del grupo amida da un compuesto de piperidina. Esta reducción se puede producir por medio de una serie de condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Las condiciones preferidas incluyen reducción con $LiAlH_4$ o borano-dimetilsulfuro en disolventes inertes tales como éter o THF. Esto es seguido por protección con N-Boc siguiendo los protocolos estándar como se ha descrito previamente lo que da el compuesto de la fórmula LXXV. La conversión del acetal de la fórmula LXXV en la oxima se realiza en condiciones ácidas catalizada por ácidos minerales tales como HCl, HBr, HNO_3 o H_2SO_4, o ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, a temperaturas que varían desde aproximadamente –78 °C hasta aproximadamente 100 °C. Los disolventes adecuados incluyen agua o mezclas de agua con una variedad de disolventes orgánicos tales como THF, éter, tolueno, DMF, etanol y metanol. Las condiciones preferidas son hidrólisis catalizada por HCl a aproximadamente temperatura ambiente en agua/THF o agua/alcohol. La cetona formada inicialmente se convierte en la oxima por tratamiento con hidrocloruro de hidroxilamina y acetato de amonio a aproximadamente temperatura ambiente. La oxima se reduce por hidrogenación catalítica como se ha descrito anteriormente. Las condiciones preferidas para la reducción de la oxima son tratamiento con níquel Raney en metanol o etanol bajo 358,5 kPa de hidrógeno. La amina resultante de la fórmula LXXVI se convierte en los derivados de bencilamina por medio de aminación reductora en condiciones estándar como se ha descrito previamente. El grupo N-Boc se separa en condiciones estándar como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto de la fórmula LXXVII.

Esquema R



LXXX LXXXI

LXXXII

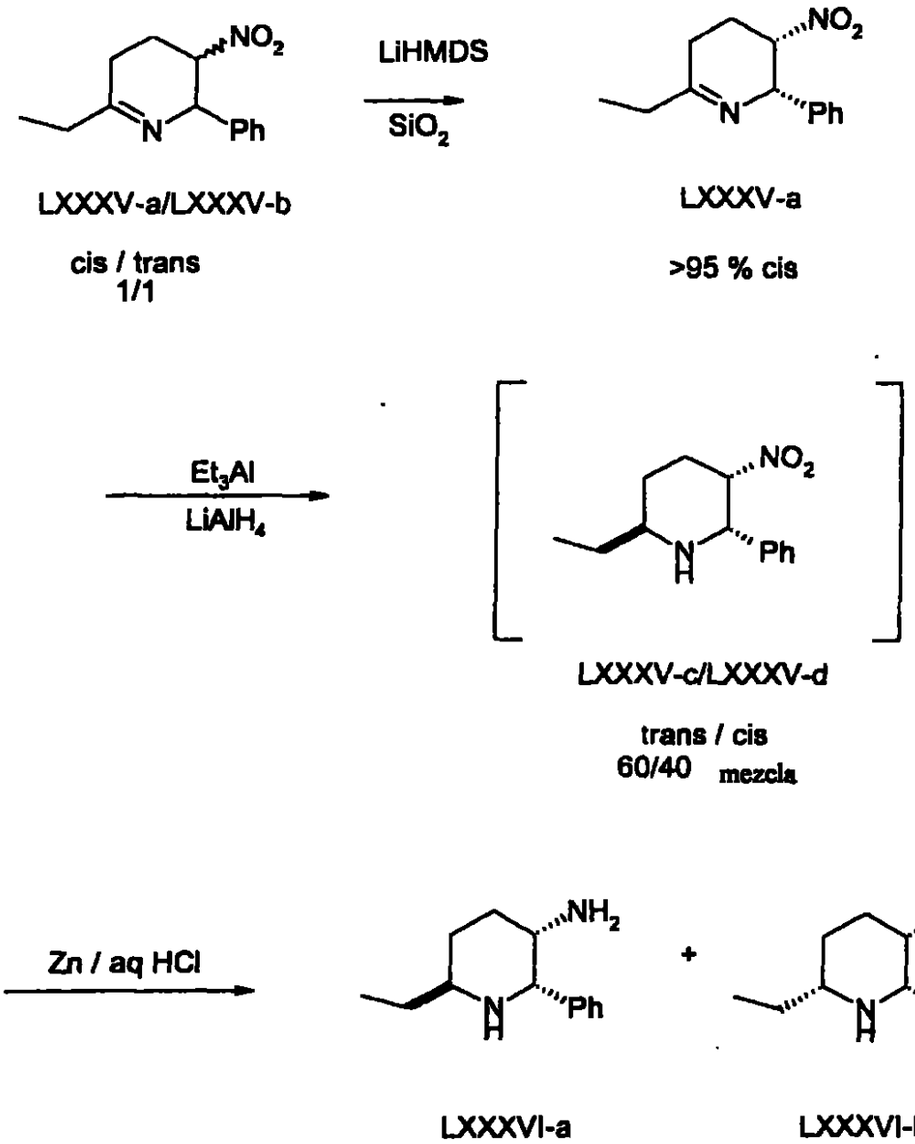
LXXXIII LXXXIV

En relación con el esquema R, se reduce el ácido 3-bencilamino-3-metil-butírico al correspondiente amino-alcohol con N-Boc en condiciones estándar que son conocidas por los expertos en la técnica. Preferiblemente, estas series de reacciones se producen por medio de la reducción del ácido carboxílico con borano o complejo borano-dimetilsulfuro en THF o éter. Esto es seguido por hidrogenolisis del grupo N-bencilo con catálisis con paladio sobre carbono en etanol o metanol a aproximadamente temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Las fuentes alternativas de hidrógeno incluyen formiato de amonio o ciclohexeno. El grupo Boc se introduce en condiciones estándar usando dicarbonato de di-*terc*-butilo en THF/agua o dioxano/agua en presencia de una base de carbonato tal como $NaHCO_3$ o K_2CO_3. Alternativamente, este grupo se puede introducir en CH_2Cl_2, $CHCl_3$, THF, éter, tolueno o disolventes relacionados en la presencia de trietilamina o una base amina alternativa. La oxidación del alcohol al aldehído se realiza en condiciones estándar asociadas con el

uso de peryodinano de Dess-Martin, oxidación de Swern u oxidación por MnO_2. Estos métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Llevando a cabo una secuencia de reacción de Henry el nitroalqueno de la fórmula LXXXII se produce por tratamiento del aldehído con nitrometano y una base adecuada. Las condiciones típicas incluyen un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol y una base alcóxido tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio. Las condiciones alternativas incluyen CH_2Cl_2, $CHCl_3$, THF, o disolventes etéreos y una base amina tal como trietilamina. Estas condiciones proporcionan un intermedio nitroalcohol que se puede convertir en el nitroalqueno por activación del alcohol en presencia de la base. Esta reacción de deshidratación es comúnmente conocida por los expertos en la técnica. El método preferido para esta transformación incluye la activación del alcohol con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de toluenosulfonilo en la presencia de trietilamina. El nitroalqueno resultante se reduce al nitroalcano en condiciones estándar. Las condiciones preferidas para esta transformación incluyen tratamiento con $NaBH_4$ o $LiBH_4$ en disolventes alcohólicos tales como metanol o etanol. Se puede usar también THF. La reacción se puede realizar a temperaturas entre aproximadamente –78 °C y aproximadamente 88 °C, siendo preferidas desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente temperatura ambiente. La ciclación hasta el anillo de 2,3-*trans*-piperidina se produce por condensación con un aril-aldehído tal como benzaldehído en la presencia de un catalizador tal como acetato de amonio o cloruro de amonio. El disolvente preferido para esta transformación es un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol y la temperatura típica para esta transformación está entre aproximadamente –20 °C y aproximadamente 100 °C. Alternativamente, la transformación se puede producir en disolventes tales como CH_2Cl_2, $CHCl_3$, THF, éter, tolueno, acetato de etilo o disolventes relacionados, con o sin catálisis ácida o básica. El anillo de la 2,3-*cis*-piperidina se obtiene por tratamiento de la *trans*-piperidina con una base seguido por sofocamiento de forma cinética por medio de la adición de la solución de nitronato hasta un exceso de ácido en solución. Las bases típicas varían desde alcóxidos o hidróxidos metálicos en solución alcohólica hasta bases amina tales como trietilamina o la base de Hunig hasta LHMDS, KHMDS, NaHMDS en disolventes orgánicos tales como CH_2Cl_2, $CHCl_3$, THF, éter, tolueno, o acetato de etilo. Las bases alternativas incluyen los butillitio en solución en THF o en éter. Las temperaturas para esta transformación pueden variar entre aproximadamente –78 °C y aproximadamente 100 °C. La nitropiperidina se transforma en la aminopiperidina por reducción según una variedad de métodos posibles conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen reducción por cinc/HCl, cinc/ácido acético, o hierro/HCl en disolventes adecuados que incluyen

agua, THF/agua, o mezclas agua/alcohol. Las temperaturas adecuadas varían desde aproximadamente –20 °C hasta aproximadamente 118 °C. La reducción se puede producir también por reducción con níquel Raney en disolventes alcohólicos o mezclas de agua/alcohol en atmósfera de hidrógeno. Las temperaturas típicas de reacción varían desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 100 °C. La amina resultante se somete a condiciones de aminación reductora como se ha descrito previamente para proporcionar los compuestos de interés.

Esquema S



La mezcla de nitroimina *cis* y *trans* de la fórmula LXXXV-a/LXXXV-b (compuesto de la fórmula XXXIII preparado en el esquema J) se puede transformar por el procedimiento de epimerización inducida por una base hasta un único diastereoisóme-

00311306

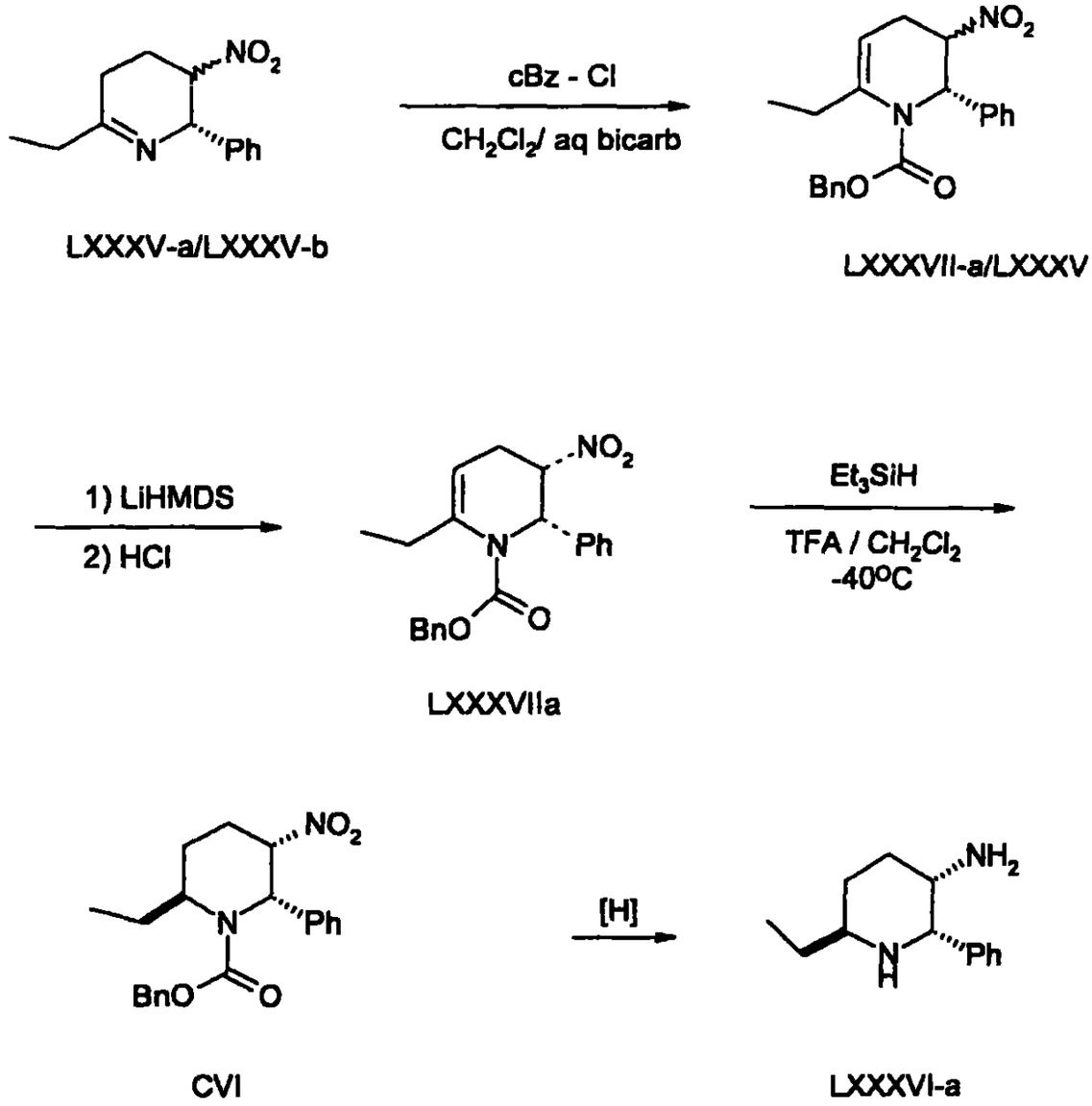
ro LXXXV-a. Se puede usar una variedad de bases en este procedimiento incluyendo pero sin limitarse a ellos, diisopropilamiduro de litio, hexametildisilazano de sodio, litio o potasio o *t*-butóxido de potasio, hidruro de potasio o sodio, diaza-biciclounde-ceno (DBU), diaza-biciclononano (DBN), tetrametilguanidina, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio o potasio o litio con o sin acompañamiento de 18-éter corona-6 o 15-éter corona-5, 12-éter corona-4, sec-butilborohidruro (L-selectruro) de litio en un disolvente tal como THF, éter o dimetoxietano, a una temperatura desde aproximadamente –100 °C hasta aproximadamente –25 °C, durante un periodo desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se sofoca en un adecuado reactivo ácido que se suspende o se disuelve en un disolvente inerte para dar el diastereoisómero deseado LXXXV-a. Los agentes de sofocamiento adecuados incluyen gel de sílice, alúmina, sulfato de sodio hidratado, sal de piridinio del ácido paratoluenosulfónico (PPTS), ácido bórico, cloruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno acuoso o ácido sulfúrico acuoso, resina nafión, tamices moleculares, resinas de cambio iónico ácidas y similares. Las condiciones preferidas utilizan hexametildisilazano de litio en THF a aproximadamente –78 °C seguido por sofocamiento en una suspensión de gel de sílice en THF.

La reducción de la imina de la fórmula LXXXV-a para obtener una mezcla que lleva a cualquiera de los diastereoisómeros de las fórmulas LXXXV-c/ LXXXV-d se puede conseguir por el uso de un agente reductor y opcionalmente un agente activante ácido Lewis. De este modo se puede reducir la imina con hidruro de litio y aluminio con o sin adición de trietil-aluminio o trimetil-aluminio. Se pueden usar otros reactivos de aluminio tales como cloruro de dietilo y aluminio o dicloruro de etilo y aluminio. Otros agentes reductores incluyen Vitride™ o Red-Al o hidruro de diisobutilaluminio y también borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio con o sin borotrifluoruro-eterato, sec-butilborohidruro de litio (L-selectruro) y/o borohidruro de litio en presencia de borotrifluoruro-eterato. Se usa un disolvente inerte adecuado durante esta transformación y se puede seleccionar entre THF, éter, dimetoxietano, tolueno, hexano, cloruro de metileno u otros disolventes adecuados. La reacción generalmente se realiza por debajo de la temperatura ambiente desde aproximadamente –78 °C hasta aproximadamente 0 °C. Las condiciones más preferidas usan hidruro de litio y aluminio en THF a aproximadamente -78 °C con trietil-aluminio.

La imina resultante de la fórmula LXXXV-c o LXXXV-d o la mezcla de compuestos de las fórmulas LXXXV-c/LXXXV-d se puede reducir o bien a un compuesto de la fórmula LXXXVI-a o un compuesto de la fórmula LXXXVI-b o a una mezcla de compuestos de las fórmulas LXXXVI-a/LXXXVI-b con un agente reductor adecuado.

Los agentes capaces de reducir los compuestos de las fórmulas LXXXVc/LXXXV-d incluyen, pero sin limitarse a ellos, cinc, estaño, cloruro estannoso, amalgama de cinc, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, óxido de platino, platino sobre carbono y níquel Raney, con o sin la presencia de una presión de hidrógeno de 6,9 a 6894 kPa, en un disolvente adecuado tal como ácido clorhídrico (acuoso), agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo o similares disolventes inertes. Las condiciones más preferidas incluyen cinc metal en ácido clorhídrico acuoso a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

Esquema T



LXXXV-a/LXXXV-b

LXXXVII-a/LXXXV

LXXXVIIa

CVI

LXXXVI-a

Alternativamente, según el esquema T, se puede preparar también un compuesto de la fórmula LXXXVI-a a partir de compuestos de las fórmulas LXXXV-a/LXXXV-b de forma directa. La imina de la fórmula LXXXV-a/LXXXV-b preparada antes se puede convertir en una enamina de la fórmula LXXXVII-a/LXXXVII-b por medio de una reacción con un compuesto de acilo activado tal como, pero sin limitarse a ellos, carbobenciloxicloroformiato (cBz-Cl) cloruro de benzoilo, cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (FMOC-Cl), *t*-butoxicloroformiato, cloroformiato de fenilo, nitro y dinitrofenilcloroformiato, cloroformiato de metilo, etilo e isopropilo en un disolvente inerte y en la presencia de una base adecuada. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, benceno, tolueno, agua, acetato de etilo, dioxano y otros disolventes orgánicos adecuados. Las bases típicas incluyen soluciones acuosas de carbonato o bicarbonato de sodio, litio y potasio, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *lutidina*, *colidina* y otras bases adecuadas. La reacción puede llevarse a cabo a aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Las condiciones más preferidas incluyen la reacción de un compuesto de la fórmula LXXXV-a/LXXXV-b con cBz-Cl en cloruro de metileno y solución acuosa de bicarbonato de sodio a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de disolventes.

El isómero *cis* deseado de la fórmula LXXXVII-a se puede obtener directamente a partir de la reacción anterior por cristalización directa del producto crudo en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o éter diisopropílico. Alternativamente, la mezcla de isómeros *cis* y *trans* de la fórmula LXXXVII-a/LXXXVII-b se puede convertir principalmente en el isómero *cis* de la fórmula LXXXVII-a por tratamiento con una base adecuada tal como bis-(*trimetilsilil*)amiduro de *litio* o sodio, diisopropilamiduro de litio, DBU, carbonato de sodio o potasio en un disolvente adecuado tal como THF o DME a una temperatura de aproximadamente –78 °C hasta aproximadamente temperatura ambiente seguido por sofocamiento en un ácido acuoso adecuado tal como ácido clorhídrico acuoso diluido o ácido acético diluido. Las condiciones más preferidas incluyen la reacción del compuesto de la fórmula LXXXVII-a/LXXXVII-b con bis-(trimetilsilil)amiduro de litio en THF a aproximadamente –78 °C seguida por sofocamiento en HCl 1 N acuoso.

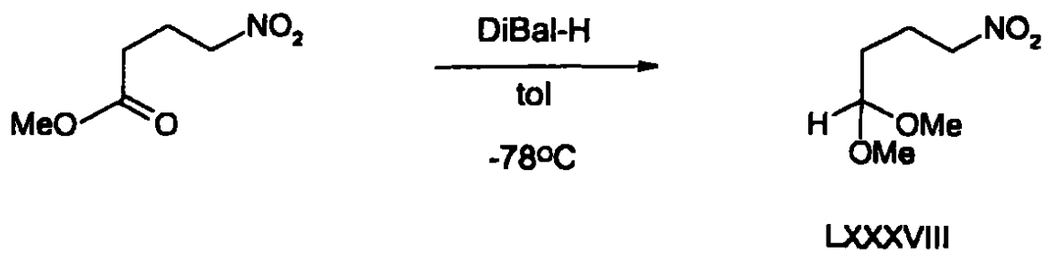
La reducción del compuesto de la fórmula LXXXVII-a para formar el compuesto de la fórmula CVI se puede llevar a cabo de varios modos. La reducción se puede llevar a cabo en condiciones ácidas o neutras en un disolvente inerte a una temperatura entre aproximadamente –78 °C y aproximadamente temperatura ambiente. Los agentes reductores adecuados incluyen hidrógeno gas a una presión de 6,9 a 6894 kPa,

formiato de amonio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio, trietilsilano, polihidroxisilano, y borohidruro de sodio y litio. Si la reacción requiere un ácido adecuado, se puede añadir entonces ácido acético o trifluoroacético. Adicionalmente, se pueden usar cloruro de hidrógeno, ácido tríflico o ácido sulfúrico. Los disolventes típicos incluyen cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, metanol, etanol, tolueno, dioxano y agua. Las condiciones más preferidas incluyen la reacción del compuesto de la fórmula LXXXVII-a con cianoborohidruro de sodio en cloruro de metileno con ácido trifluoroacético a aproximadamente –40 °C. Igualmente preferidas son las condiciones que incluyen la reacción del compuesto de la fórmula LXXXVII-a con trietilsilano en cloruro de metileno con ácido trifluoroacético a aproximadamente –40 °C .

La desprotección del grupo acilo y la reducción del nitro a una amina como en el compuesto de la fórmula LXXXVI-a se puede realizar en cualquier orden. Por ejemplo, la reducción del grupo nitro se puede realizar con agentes tales como cinc, estaño, cloruro estannoso, amalgama de cinc, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, óxido de platino, platino sobre carbono o níquel Raney, con o sin la presencia de una presión de hidrógeno de 6,9 a 6894 kPa, en un disolvente adecuado tal como ácido clorhídrico (acuoso), agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo o disolventes inertes similares. Las condiciones más preferidas incluyen cinc metal en ácido clorhídrico acuoso a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. La separación del grupo acilo se puede realizar de diferentes modos. Si el grupo acilo es cBz- entonces la hidrogenación catalítica es satisfactoria y se puede acoplar o no con la reducción del grupo nitro. Las condiciones generales incluyen hidrogenación a una presión de hidrógeno de 6,9 a 6894 kPa sobre paladio sobre carbono o hidróxido u óxido de paladio en metanol o etanol. Alternativamente, la hidrogenolisis se puede realizar con formiato de amonio o ciclohexeno a reflujo en metanol o etanol sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono o hidróxido u óxido de paladio. Un método alternativo para la separación de cBz es el tratamiento con HBr en solución de ácido acético o ácido propiónico. Para otros grupos acilo tales como butoxi terciario (*t*-BOC), el simple tratamiento con un ácido fuerte es suficiente, mientras que con otros grupos acilo, es necesario el tratamiento con solución acuosa de hidróxido de sodio a una temperatura desde temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Alternativamente, los grupos cBz o *t*-BOC pueden ser separados por tratamiento con HBr/ácido acético.

310

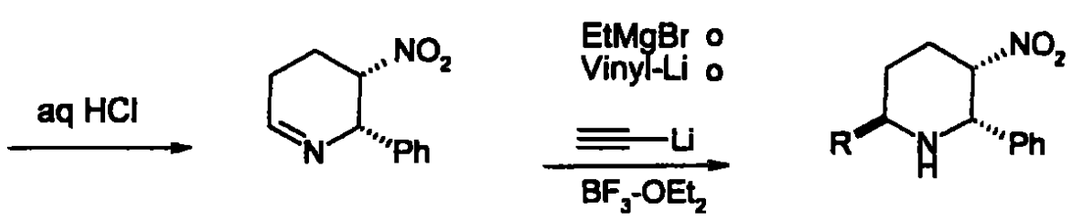
Esquema U



LXXXVIII



LXXXIX



LXL LXLI

Alternativamente, los compuestos de la fórmula LXLI se pueden preparar por la secuencia de reacciones ilustrada en el esquema U. El éster metílico del ácido 4-nitrobutírico o el éster etílico del ácido 4-nitrobutírico se pueden reducir a un aldehído y dicho aldehído se puede proteger como un nitro-acetal de la fórmula LXXXVIII. La reducción del éster metílico del ácido 4-nitrobutírico se puede completar en una etapa por medio de la reacción en tolueno, hexano o cloruro de metileno a aproximadamente –78 °C con hidruro de diisobutilaluminio. Alternativamente, esta reducción se puede realizar en dos etapas por medio de la reducción del éster metílico del ácido 4-nitrobutírico en THF o en éter a aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente temperatura ambiente por medio del uso de hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borano en THF. El nitroalcohol resultante se puede oxidar entonces al aldehído por medio de una oxidación de Swern en cloruro de metileno o una oxidación de Dess-

377

Martin. El aldehído se protege como un nitroacetal de la fórmula LXXXVIII por medio del uso de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico o un ácido orgánico catalítico tal como el ácido canforsulfónico o el ácido toluenosulfónico, en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, propanol, o etilenglicol, con un limpiador de agua tal como ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, sulfato de magnesio, o tamices moleculares, a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 75 °C.

Los compuestos de la fórmula LXL se pueden preparar usando una reacción modificada de Henry que condensa para dar iminas cíclicas sustituidas. El nitroacetal de la fórmula LXXXVIII se condensa *in situ* con una imina creada por una fuente de amina tal como acetato de amonio, cloruro de amonio, o formiato de amonio, y un aldehído tal como uno de los aldehídos aromáticos diferentemente sustituidos, a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 75 °C. El acetal de la fórmula LXXXIX se convierte entonces en un nitroaldehído por adición de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico en agua, a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 75 °C, lo que hace que tenga lugar la ciclación, dando el compuesto de la fórmula LXL. Preferiblemente, el nitroaldehído se disuelve en metanol a aproximadamente temperatura ambiente con una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico y ortoformiato de trimetilo. Se añade entonces formiato de amonio, seguido por benzaldehído. Se añade ácido clorhídrico acuoso y se agita para dar la imina cíclica de la fórmula LXL.

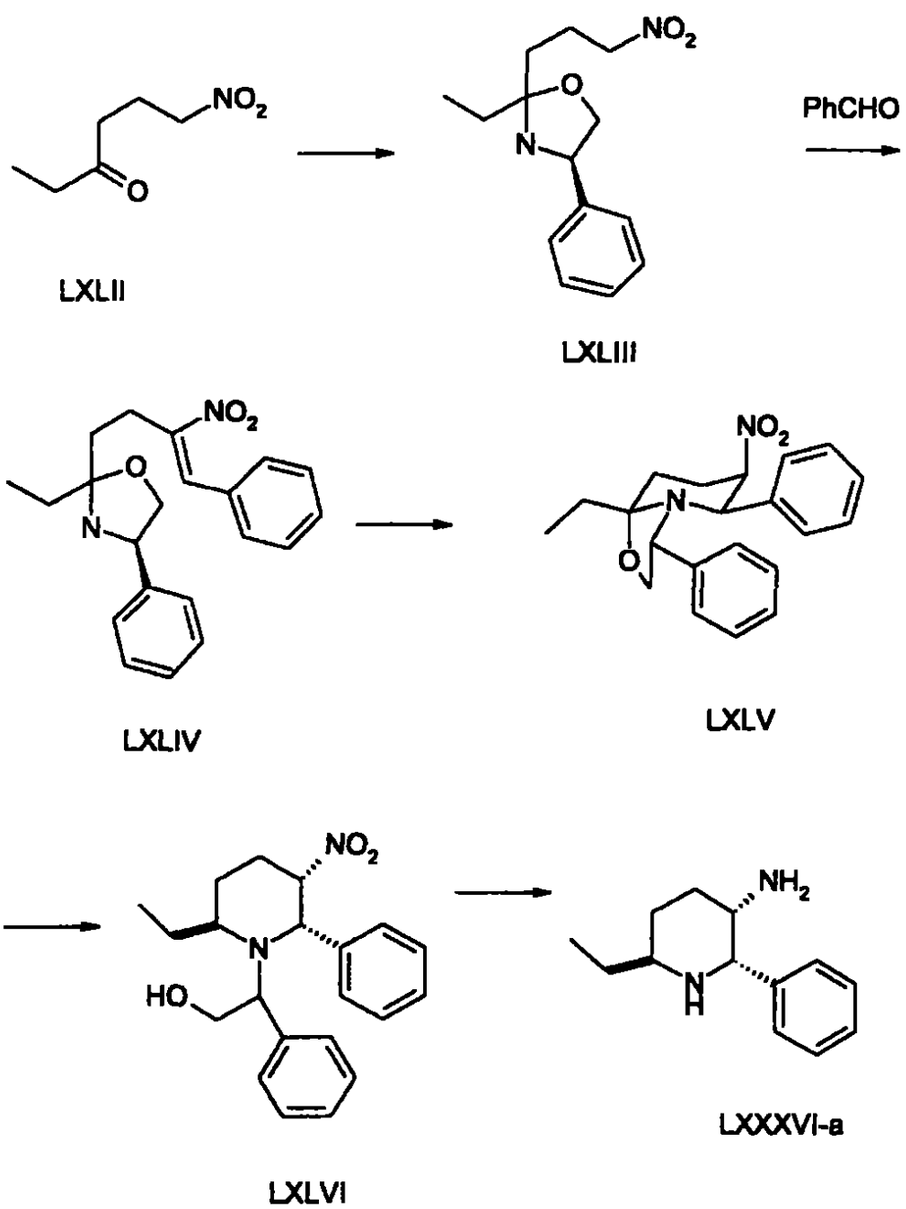
La imina de la fórmula LXL se puede transformar en el compuesto de la fórmula LXLI por medio del uso de reactivos organometálicos. Por ejemplo, adición de bromuro de etil-litio, bromuro de etil-magnesio, cloruro de dietil-magnesio, de dietil-cinc, y de etil-cinc, cuprato de dietilo u otros reactivos de cuprato tales como los cupratos de orden superior en un disolvente tal como THF o éter, tolueno o dimetoxietano a una temperatura desde aproximadamente – 78 °C hasta aproximadamente 0 °C. Alternativamente, en un procedimiento de dos etapas, se puede añadir bromuro de vinil-litio, bromuro de vinil-magnesio, cloruro de divinil-magnesio, de divinil-cinc, y de vinil-cinc, cuprato de divinilo u otros reactivos de cuprato tales como los cupratos de orden superior en un disolvente tal como THF o éter, tolueno o dimetoxietano a una temperatura desde aproximadamente –78 °C hasta aproximadamente 0 °C. Una vez que se ha completado la adición el producto resultante se hidrogena a una presión de hidrógeno de 6,9 a 6894 kPa sobre paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, óxido de paladio, platino sobre carbono o níquel Raney. Alternativamente, en otro procedimiento de dos etapas, se puede añadir un litio acetilénico en condiciones similares a las indica-

das antes para el vinilo. Este procedimiento va seguido también por hidrogenación. Opcionalmente, se puede incluir un ácido Lewis en las anteriores adiciones a la imina. Los ácidos Lewis típicos incluyen eterato de trifluoruro de boro, cloruro de cinc y trimetil- o *trietil-aluminio*.

La amina resultante de la fórmula LXLI se puede reducir al compuesto de la fórmula LXXXVI-a (Esquema T) con un agente reductor adecuado. Los agentes capaces de reducir el compuesto LXLI incluyen, pero sin limitarse a ellos, cinc, estaño, cloruro estannoso, amalgama de cinc, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, óxido de platino, platino sobre carbono y níquel Raney, con o sin la presencia de una presión de hidrógeno de 6,9 a 6894 kPa, en un disolvente adecuado tal como ácido clorhídrico (acuoso), agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo o disolventes inertes similares. Las condiciones más preferidas incluyen cinc metal en ácido clorhídrico acuoso a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

313

Esquema V



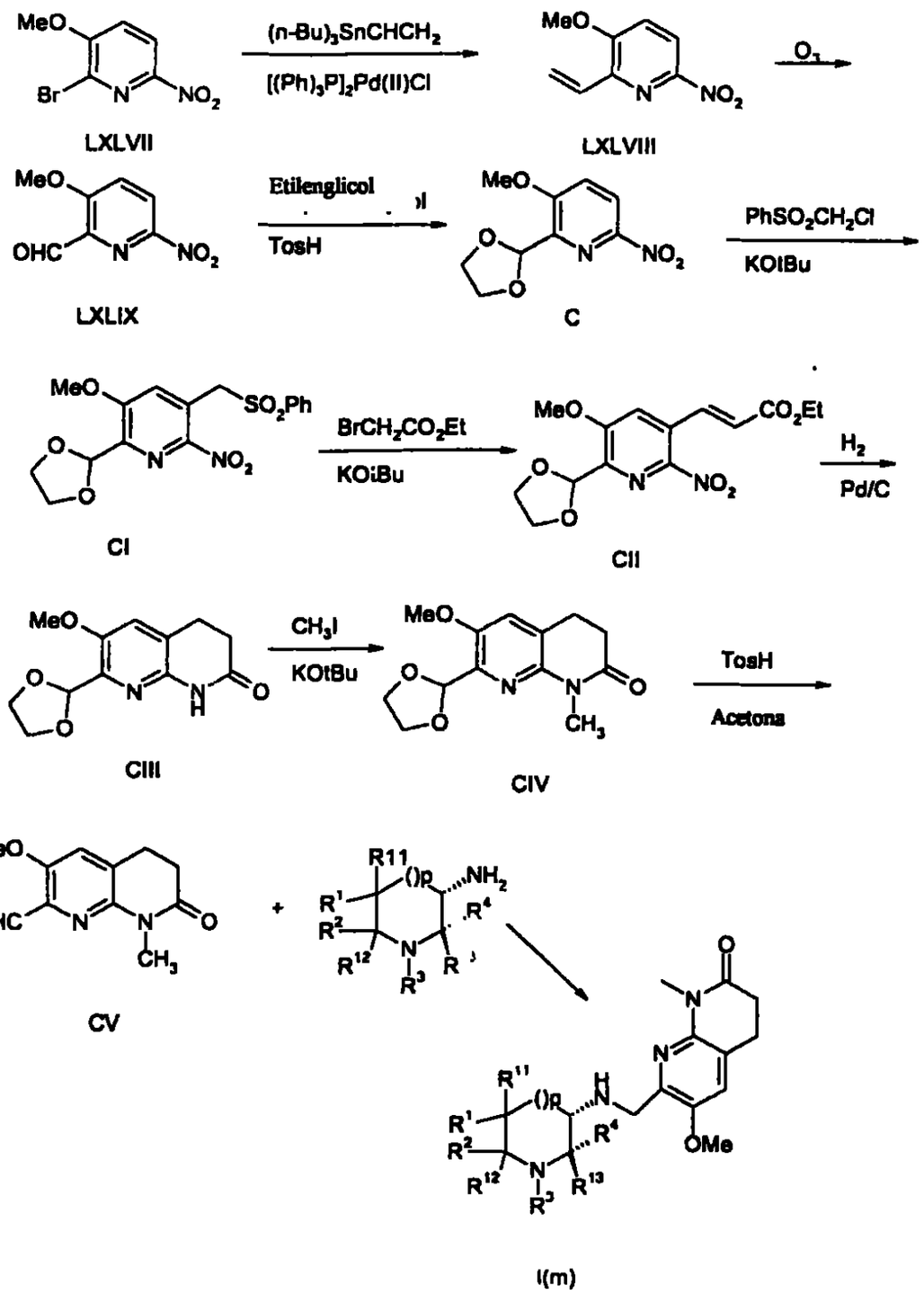
Alternativamente, se puede preparar un compuesto de te fórmula LXXXVI-a por la secuencia de reacciones mostrada en el esquema V. La 1-nitrohex-4-ona (el compuesto de la fórmula LXLII) preparada antes, se puede hacer reaccionar para formar un hemiacetal de la fórmula LXLIII por medio de la reacción de fenilglicinol con cualquier configuración en un disolvente adecuado tal como benceno, tolueno, diclorometano, metanol o etanol con separación opcional del agua por tamices moleculares o por medio del uso de un separador de agua Dean Stark mientras se mantiene a reflujo. Los compuestos de la fórmula LXLIV se pueden preparar usando una reacción modifi-

cada de Henry que entonces condensa para dar el acetal cíclico sustituido de la fórmula LXLV. El acetal cíclico de la fórmula LXLV se condensa *in situ* con una imina creada por una fuente de amina tal como acetato de amonio, cloruro de amonio, o formiato de amonio, y un aldehído tal como uno de los aldehídos aromáticos diferentemente sustituidos, a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 75 °C. En la mayoría de los casos el compuesto de la fórmula LXLIV no se aísla sino que se cicla directamente hasta el compuesto de la fórmula LXLV.

La reducción del compuesto de la fórmula LXLV para formar el compuesto de la fórmula LXLVI se puede llevar a cabo de varios modos. La reducción se puede llevar a cabo en condiciones ácidas o neutras en un disolvente inerte a una temperatura entre aproximadamente –78 °C y aproximadamente temperatura ambiente. Los agentes reductores adecuados incluyen hidrógeno gas a una presión de 6,9 a 6894 kPa, formiato de amonio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio, trietilsilano, polihidroxisilano, y borohidruro de sodio y litio. Si la reacción requiere un ácido adecuado, se puede añadir entonces ácido acético o trifluoroacético y eterato de trifluoruro de boro o trimetil-aluminio. Adicionalmente, se pueden usar cloruro de hidrógeno, ácido tríflico o ácido sulfúrico. Los disolventes típicos incluyen cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, metanol, etanol, tolueno, dioxano y agua.

El compuesto de la fórmula LXLVI se puede desproteger por medio de hidrogenolisis. Típicamente, el grupo nitro se reduce también a la amina de la fórmula LXXXVI-a durante este procedimiento. Las condiciones generales incluyen la hidrogenación con una presión de hidrógeno de 6,9 a 6894 kPa sobre paladio sobre carbono o hidróxido u óxido de paladio en metanol o etanol. Alternativamente, la hidrogenolisis se puede realizar con formiato de amonio o ciclohexeno a reflujo en metanol o etanol sobre un catalizados tal como paladio sobre carbono o hidróxido u óxido de paladio. Si el grupo nitro tiene que ser separado antes de la hidrogenolisis, entonces las condiciones adecuadas de reacción incluyen las siguientes. La función nitro se puede reducir por agentes que incluyen, pero sin limitarse a ellos, cinc, estaño, cloruro estannoso, amalgama de cinc, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, óxido de platino, platino sobre carbono y níquel Raney, con o sin la presencia de una presión de hidrógeno de 6,9 a 6894 kPa, en un disolvente adecuado tal como ácido clorhídrico (acuoso), agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo o disolventes inertes similares. Las condiciones más preferidas incluyen cinc metal en ácido clorhídrico acuoso a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

Esquema W



La 2-bromo-3-metoxi-5-nitropiridina (J. Lombardino, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 39-42) se convirtió en el derivado 2-aldehído de la fórmula LXLIX usando una secuencia de dos etapas. El compuesto de la fórmula LXLVII se trató con tri-*n*-butil-vinil-estaño usando una cantidad catalítica de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) en un

disolvente no prótico (preferiblemente tolueno) desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 150 °C (preferiblemente 111 °C) durante desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas (preferiblemente 2 horas). Por cromatografía de la mezcla de reacción se obtiene el compuesto de vinilo de la fórmula LXLVIII. El compuesto de vinilo de la fórmula LXLVIII se trata con ozono desde aproximadamente –100 °C hasta aproximadamente 0 °C (preferiblemente –78 °C) en cloruro de metileno y después se sofoca con sulfuro de dimetilo para obtener el aldehído de la fórmula LXLIX. El aldehído de la fórmula LXLIX se protegió usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, reacción con etilenglicol en benceno en la presencia de una cantidad catalítica de ácido (preferiblemente ácido *p*-toluenosulfónico) para obtener el acetal de la fórmula C. El derivado de piridina de la fórmula C se hizo reaccionar con cloruro de bencilsulfonilo usando una base fuerte (preferiblemente *t*-butóxido de potasio) en un disolvente no prótico (preferiblemente una mezcla de THF y DMF) para obtener el derivado sulfona de la fórmula CI. El grupo metileno de la sulfona de la fórmula CI puede ser sometido a alquilación con bromoacetato de etilo en un disolvente prótico (preferiblemente etanol) usando una base fuerte (preferiblemente *t*-butóxido de potasio). Durante estas condiciones de reacción se elimina el ácido bencenosulfínico para formar el éster de la fórmula CII. El éster de la fórmula CII se hidrogena en un disolvente prótico (preferiblemente etanol) usando a catalizador metálico (preferiblemente paladio al 10 % sobre carbono) desde aproximadamente presión atmosférica hasta aproximadamente 344,8 kPa (preferiblemente 344,8 kPa). Durante esta reacción el grupo nitro se reduce a una amina, se reduce el doble enlace, y se realiza la ciclación a la amida de 6 miembros para dar la amida de la fórmula CIII. La alquilación de la amida de la fórmula CIII se realiza con yoduro de metilo usando una base fuerte (preferiblemente *t*-butóxido de potasio) en un disolvente no prótico (preferiblemente THF) para obtener la amida de la fórmula CIV. El aldehído en la amida de la fórmula CIV se descubre usando ácido (preferiblemente ácido *p*-toluenosulfónico) en un disolvente no prótico (preferiblemente acetona) para obtener el aldehído de la fórmula CV. Por aminación reductora usando la aminopiperidina T-NH_2 como se ha descrito en el esquema A-1, se obtiene el producto de la fórmula I(m).

La preparación de otros compuestos de la fórmula I no específicamente descritos en la sección experimental anterior se puede realizar usando combinaciones de las reacciones descritas antes que serán evidentes para los expertos en la técnica.

En cada una de las reacciones expuestas o ilustradas antes, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Las presiones desde aproximadamente 0,5 atmósferas hasta aproximadamente 5 atmósferas son generalmente aceptables, y se

prefiere como conveniente, la presión ambiente, esto es, aproximadamente 1 atmósfera.

Los compuestos de la fórmula I, y los intermedios mostrados en los anteriores esquemas de reacción se pueden aislar y purificar por procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a un mamífero por cualquiera de las vías oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal o por técnicas de infusión), rectal, intranasal o tópica. En general, estos compuestos se administran más deseablemente en dosis que varían desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1500 mg al día, en dosis únicas o divididas (esto es, de 1 a 4 dosis al día), aunque habrá necesariamente variaciones dependiendo de la especie, peso y condición del sujeto a ser tratado y de la particular vía de administración elegida. Sin embargo, se emplea más deseablemente un nivel de dosificación que está en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal al día. De todas formas, puede haber variaciones dependiendo de la especie animal a ser tratada y su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de la formulación farmacéutica elegida y del periodo de tiempo e intervalo en el que se realiza tal administración. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación que están por debajo del límite inferior del intervalo mencionado antes, aunque en otros casos se pueden emplear dosis todavía mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales niveles de dosis más altos se dividan primero en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías previamente indicadas y tal administración se puede realizar en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de esta invención se pueden administrar en una amplia variedad de diferentes formas farmacéuticas, esto es, se pueden combinar con diferentes vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, comprimidos para chupar, pastillas duras, polvos, aerosoles, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes o agentes de carga sólidos, medios acuosos estériles y diferentes disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar convenientemente. En general, los compuestos terapéuticamente efectivos de

318

esta invención se presentan en dichas formas farmacéuticas a niveles de concentración que varían desde aproximadamente 5,0 % hasta aproximadamente 70 % en peso.

Para administración oral, los comprimidos que contienen diferentes excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y glicina se pueden emplear junto con diferentes desintegrantes tales como almidón, (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de la granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubrificantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco son a menudo útiles para efectuar la compresión. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear también como agentes de carga en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean para administración oral suspensiones acuosas y/o elixires, el ingrediente activo se puede combinar con diferentes agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias colorantes o colores, y si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diferentes combinaciones similares de los mismos.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de un compuesto de la presente invención o en aceite de sésamo o aceite de cacahuete o en propilenglicol. Las soluciones acuosas deben ser convenientemente tamponadas (preferiblemente a pH superior a 8) si es necesario y el diluyente líquido se convierte en primer lugar en isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para inyección intra-articular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Adicionalmente, también es posible administrar los compuestos de la presente invención tópicamente cuando se tratan condiciones inflamatorias de la piel y esto se puede hacer por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

La actividad de los compuestos de la presente invención como antagonistas de la sustancia P se determina por su capacidad para inhibir la unión de la sustancia P a sus sitios receptores en las células IM-9 empleando ligandos radiactivos. La actividad antagonista de la sustancia P de los compuestos descritos aquí se evalúa usando el procedimiento de ensayo estándar descrito por D. G. Payan *et al.*, como se publica en

319

The Journal of Immunology, 133, 3260 (1984). Este método implica esencialmente determinar la concentración del compuesto individual requerida para reducir en un 50 % la cantidad de ligandos radiomarcados de la sustancia P en sus sitios receptores en dichos tejidos aislados de vaca o células IM-9, con lo que se obtienen los valores característicos de IC_{50} para cada compuesto ensayado. Más específicamente, la inhibición de la unión de [^{3}H]SP a las células IM-9 humanas por los compuestos se determina en una solución tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), $MnCl_2$ 1 mM, albúmina de suero bovino al 0,02 %, bacitracina (40 µg/ml), leupeptina (4 µg/ml), quimiostatina (2 µg/ml) y fosforamidon (30 µg/ml)). La reacción se inicia por la adición de células a la solución tampón de ensayo que contiene [^{3}H]SP 0,56 nM y diferentes concentraciones de compuestos (volumen total: 0,5 ml) y se deja incubar durante 120 minutos a 4 °C. La incubación se termina por filtración con filtros GF/B (preimpregnados con polietilenamina al 0,1 % durante 3 horas). La unión no específica se define como la radiactividad remanente en presencia de SP 1 µM. Los filtros se colocan en tubos y se cuentan usando un contador de centelleo líquido.

Se ensayaron todos los compuestos de los epígrafes de los ejemplos y al menos un estereoisómero de cada uno de tales compuestos presentó una afinidad de unión, medida como K_i de al menos 600 nM.

La actividad de los compuestos de esta invención frente al trastorno generalizado de ansiedad se puede determinar por la inhibición del ensayo de percusión inducida por GR73632 en monos gerbil. Más específicamente, los gerbils se anestesian ligeramente con éter y se expone la superficie del cráneo. El GR73632 o el vehículo (PBS, 5 µl) se administran directamente en los ventrículos laterales por medio de una aguja de calibre 25 insertada 4,5 mm por debajo del temporal (precedido por pretratamiento con un antagonista, 0,1-32,0 mg/kg, s.c. o p.o.). Después de la inyección, se colocan los gerbils individualmente en un vaso de 1 litro y se hace seguimiento de la percusión repetitiva de la pata trasera. Algunos compuestos preparados en los siguientes ejemplos se ensayan de acuerdo con estos métodos de ensayo. Como resultado, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen buena actividad antagonista de la sustancia P, particularmente buena actividad frente a los trastornos del CNS con disminución de los efectos secundarios.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no se limita a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (^{1}H NMR) y de resonancia magnética nuclear con ^{13}C se midieron en soluciones en deuterocloroformo ($CDCl_3$) o en CD_3OD o CD_3SOCD_3 y las posiciones

de los picos se expresan en partes por millón (ppm) en campo de tetrametilsilano (TMS). Las formas de los picos se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; b, ancho.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Preparación 1

6-Hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

Se disolvió *p*-aminofenol [0,5 g (4,58 mmol)] en 30 ml de cada uno de cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 3-cloropropionilo [0,49 ml (5,04 mmol)] a lo largo de 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se observó una gran cantidad de precipitado. Se filtraron los sólidos y se secaron para obtener 0,82 g (90 %) de un sólido blanco. MS APCI *m/e* 200 (p+1).

Se combinaron 0,82 g (4,1 mmol) y 1,6 g (12,3 mmol) de cloruro de aluminio como una mezcla de sólidos. Se calentó entonces la mezcla en un baño de aceite a 210 °C durante 10 min o hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se dejó enfriar entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se sofocó después en mezcla de hielo/agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo que se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío para dar 0,58 g (87 %) de un sólido marrón claro. MS APCI m/e 164 (p+1).

Preparación 2

6-Metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

Se preparó una solución de 0,58 g (3,56 mmol) de 6-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina en 10 ml de acetona seguido por la adición de 1,48 g (10,58 mmol) de carbonato de potasio y 0,51 ml (5,38 mmol) de sulfato de dimetilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y después se evaporó en vacío. El residuo se sometió a reparto entre solución acuosa saturada de bicarbonato y cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 96/4, para obtener 0,53 g (85 %) del producto deseado como un sólido blanco. MS APCI m/e 178 (p+1).

Preparación 3

6-Metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído

Se preparó una mezcla de 0,29 g (2,19 mmol) de cloruro de aluminio en 5 ml de cloruro de metileno bajo gas nitrógeno N_2 y se agitó durante 15 minutos y después se enfrió a 0 °C. Se trató la mezcla con 0,2 g (1,13 mmol) de 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-

quinolin-2-ona en 5 ml de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a esta temperatura y después se enfrió a -5 °C. Se añadieron 0,28 ml (3,07 mmol) de α,α-diclorometil-metil-éter a lo largo de un periodo de 5 minutos y la mezcla de reacción verde se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl 2 N y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanco sucio. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 7/3. Se obtuvieron 125 mg (54 %) de un sólido de color blanco sucio. MS APCI m/e 206 (p+1).

Ejemplo 1

6-Metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

En un matraz de fondo redondo secado a la llama provisto de una trampa de Dean-Stark, condensador y atmósfera de nitrógeno se introdujeron: 68 mg (0,37 mmol) de *cis* -(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 77 mg (0,37 mmol) de 6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído en 15 ml de tolueno conteniendo tamices moleculares de 3 Å. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas y se hizo seguimiento de la presencia del intermedio imina por medio de análisis por espectro de masas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y después se evaporó en vacío. Se recogió el residuo en aproximadamente 15 ml de dicloroetano y se trató con 102 mg (0,48 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y después se agitó durante 16 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se lavó entonces la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera y después se secó y se evaporó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $CHCl_3$/MeOH 95/5 conteniendo 3 gotas de solución concentrada de NH_4OH. Se obtuvieron 100 mg de la base libre (75 %) que se convirtieron en el producto arriba indicado, como el hidrocloruro de la siguiente forma. Por tratamiento de metanol con 3 equivalentes (53 µl, 0,82 mmol) de cloruro de acetilo se obtuvo una solución metanólica de ácido clorhídrico (HCl), que se agitó durante 10 minutos. Se añadió la base libre en metanol y se agitó de nuevo la mezcla durante 10 minutos y después se evaporó en vacío. Se recogió el residuo en una cantidad mínima de metanol y se trató con éter hasta que se formó un precipitado turbio. Después de reposo, se obtuvo la sal de di-HCl con un rendimiento global del 46 % (75 mg). Punto de fusión 233-235 °C. MS APCI m/e 366 (p+1).

Preparación 4

1-Etil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído

Se disolvieron 60 mg (0,293 mmol) de 6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído (preparación 3) en 5 ml de THF anhidro y la solución se enfrió a 0 °C. Se trató la mezcla de reacción con 33 mg (0,293 mmol) de *t*-butóxido de potasio con lo que se volvió de color amarillo. Después de agitar durante 30 minutos, se trató la mezcla con 23 µl (0,293 mmol) de yoduro de etilo y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente a la vez que se agitaba durante 16 horas (h). Se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un aceite. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 6/4 para obtener 34 mg (40 %) de un sólido blanco. MS APCI m/e 234 (p+1).

Preparación 5

1-Metil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído

Se disolvieron 30 mg (0,146 mmol) de 6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído en 5 ml de THF anhidro y la solución se enfrió a 0 °C. Se trató la mezcla de reacción con 16 mg (0,146 mmol) de *t*-butóxido de potasio con lo que se volvió de color amarillo. Después de agitar durante 30 minutos, se trató la mezcla con 14 µl (0,146 mmol) de sulfato de dimetilo y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente a la vez que se agitaba durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un aceite. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 6/4 para obtener 16 mg (50 %) de un sólido blanco. MS APCI *m/e* 220 (*p*+1).

Ejemplo 2

1-Etil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto de una trampa de Dean-Stark, condensador y casquete de nitrógeno se introdujeron 0,027 g (0,151 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 0,033 g (0,151 mmol) de 1-etil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído (preparación 5) en 10 ml de tolueno conteniendo tamices moleculares de 3 Å. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas. Se dejó entonces que la solución se enfriara a temperatura ambiente y después se evaporó en vacio. Se recogió el residuo en aproximadamente 25 ml de dicloroetano y se trató con 0,048 g (0,229 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se sometió entonces la reacción a reparto entre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre

sulfato de sodio antes de evaporar en vacío. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con $CHCl_3$ 95-MeOH 4-NH_4OH 1. El aceite resultante se recogió en metanol que había sido previamente tratado con 17,5 µl de cloruro de acetilo. Se evaporó la solución en vacío y la sal dihidrocloruro del producto deseado se obtuvo por recristalización en metanol-éter; 33 mg (47 %). Punto de fusión 253-255 °C. MS APCI m/e 394 (p+1).

Preparación 6

1-Metanosulfonil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se introdujeron 87 mg (2,17 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral y 15 ml de dimetilformamida (DMF). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se trató con 350 mg (1,97 mmol) de 6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (preparación 2) en la cantidad mínima de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas a 0 °C y se trató después con 226 mg (1,87 mmol) de cloruro de mesilo. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se sofocó por la adición de 30 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El aceite crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1/1 para dar un aceite amarillo claro con un rendimiento del 35 % (177 mg). Espectro de masas APCI m/e 256 (p+1).

Preparación 7

1-Metanosulfonil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-dihidro-1H-quinolin-7-carbaldehído

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 180 mg (1,35 mmol) de cloruro de aluminio y 10 ml de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,25 horas y después se enfrió a 0 °C seguido por la adición de 177 mg (0,69 mmol) de 1-metanosulfonil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a esta temperatura y después se trató con 171 µl (1,89 mmol) de α,α-diclorometil-metil-éter antes de dejar que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se sofocó con 30 ml de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron entonces con solución acuosa saturada de bicarbonato y salmuera seguido por secado sobre sulfato de sodio y evaporación en vacío. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 95/5 para dar un sólido de color blanco sucio con un rendimiento del 66 % (130 mg). Espectro de masas

APCI m/e 284 (p+1).

Ejemplo 3

1-Metanosulfonil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los anteriores ejemplos 1 y 2: 81 mg (0,46 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 130 mg (0,46 mmol) de 1-metanosulfonil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado, como el hidrocloruro con un rendimiento global del 6 % (12,5 mg). Punto de fusión 237-241 °C. MS APCI m/e 444 (p+1).

Preparación 8

4-Metoxi-N-metilacetanilida

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 1,0 g (6,05 mmol) de 4-metoxiacetanilida y 20 ml de THF. La solución se enfrió a 0 °C y se trató con una solución 1 M de 680 mg (6,05 mmol) de *t*-butóxido de potasio (K-O-*t*-Bu) en tetrahidrofurano (THF) y se agitó durante 30 minutos. Se trató la mezcla de reacción con 570 µl (6,05 mmol) de sulfato de dimetilo por adición gota a gota seguido por calentamiento lento hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Durante este tiempo la mezcla de reacción clara se convirtió en una mezcla turbia. La mezcla de reacción se sofocó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo y el sólido resultante se eliminó ya que se identificó como material de partida sin reaccionar. Las aguas madres se concentraron hasta 780 mg de un aceite (72 %) para dar el producto arriba indicado. Espectro de masas APCI m/e 180 (p+1).

Preparación 9

3-Hidroxi-N-(4-metoxi-fenil)-3,N-dimetil-butiramida

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 10 ml de THF anhidro seguido por 390 µl (2,79 mmol) de diisopropilamina. Se enfrió la solución a -78 °C seguido por la adición gota a gota de 1,1 ml (2,79 mmol) de *n*-butil-litio 2,5 M en hexano. Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas a esta temperatura y después se calentó brevemente a –50 °C antes de enfriar una vez más a -78 °C. Una solución de 0,5 g (2,79 mmol) de 4-metoxi-N-metilacetanilida en 5 ml de THF anhidro se añadió a la solución de la base, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Se añadió entonces gota a gota acetona (205 µl (2,79 mmol)) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente has-

ta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo después con cloroformo ($CHCl_3$) (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1/1 para obtener 375 mg (57 %) del producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 238 (p+1).

Preparación 10

6-Metoxi-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A 0,2 g (0,84 mmol) de 3-hidroxi-N-(4-metoxi-fenil)-3,N-dimetil-butiramida se añadieron aproximadamente 5 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo/agua y se agitó durante 15 minutos seguido por extracción con cloroformo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El residuo pesó 158 mg (85 %) y se identificó como el producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 220 (p+1).

Preparación 11

6-Metoxi-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-carboxaldehído

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 89 mg (66 mmol) de cloruro de aluminio y 5 ml de cloruro de metileno ($CHCl_2$). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas y después se enfrió a 0 °C seguido por la adición de 75 mg (0,34 mmol) de 6-metoxi-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a esta temperatura y después se trató con 84 µl (0,93 mmol) de α,α-diclorometil-metil-éter antes de dejar que la reacción se caliente lentamente hasta temperatura ambiente a lo largo de 16 horas. La mezcla de reacción se sofocó con 30 ml de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron entonces con solución acuosa saturada de bicarbonato y salmuera seguido por secado sobre sulfato de sodio y evaporación en vacío. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 para obtener dos productos. El material más polar se identificó como el producto deseado: Espectro de masas APCI m/e 248 (p+1). El producto menos polar se identificó como la 7-diclorometil-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (espectro de masas APCI m/e 302 (p+1)) de la cual se aisló el producto deseado después de una breve agitación en solución tampón de fosfato de pH 7. Rendimiento total 56 mg (66%).

Preparación 12

6-Metoxi-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-carboxaldehído

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 83 mg (0,38 mmol) de 6-metoxi-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 3 ml de ácido trifluoroacético y 53 mg (0,38 mmol) de hexametilentetramina. La mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con 30 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera seguido por secado sobre sulfato de sodio y evaporación en vacío. El residuo crudo (64 mg; 68 %) se usó directamente en la siguiente etapa. Espectro de masas APCI m/e 248 (p+1).

Ejemplo 4

6-Metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 86 mg (0,49 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 120 mg (0,49 mmol) de 6-metoxi-1,4,4.-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-carboxaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado, como el hidrocloruro con un rendimiento global del 29 % (68 mg). Punto de fusión > 280 °C. MS, APCI m/e 408 (p+1).

Preparación 13

2-Fluoro-4-metoxi-N-metilacetanilida

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 4 g (24,46 mmol) de 2-fluoro-4-hidroxianilina y 200 ml de cloruro de metileno. Se trató la solución con 10,25 ml (73,39 mmol) de trietilamina y 4,62 ml (48,92 mmol) de anhídrido acético y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se sofocó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) y se evaporaron en vacío para obtener un sólido de color blanco sucio (4,82 g) (93 %). Espectro de masas APCI m/e 212 (p+1)) de 2-fluoro-4-acetoxiacetanilida que se usó directamente en la siguiente preparación.

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 1,75 g (8,29 mmol) del producto anterior y 100 ml de metanol. La solución se trató con 1,1 g (8,29 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró en vacío para obtener un sólido pegajoso, 1,4 g (100 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 663 mg (16,57 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral y 10 ml de DMF. La mezcla se trató con 1,4 g (8,28 mmol) de 2-fluoro-4-hidroxiacetanilida en una cantidad mínima de DMF seguido por agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 1,03 ml (16,57 mmol) de yoduro de metilo y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano 3/7 hasta acetato de etilo/hexano 1/1 para obtener 510 mg (32 %) del producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 198 (p+1).

Preparación 14

3-Hidroxi-N-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3,N-dimetil-butiramida

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 10 ml de THF anhidro seguido por 360 µl (2,58 mmol) de diisopropilamina. La solución se enfrió a –78 °C seguido por la adición gota a gota de 1,03 ml (2,58 mmol) de *n*-butil-litio 2,5 M en hexano. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a esta temperatura y después se calentó brevemente a –50 °C antes de enfriar una vez más a –78 °C. Una solución de 0,51 g (2,58 mmol) de 2-fluoro-4-metoxi-N-metilacetanilida en 5 ml de THF anhidro se añadió a la solución de la base y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a –78 °C. Se añadió entonces gota a gota acetona (200 µl (2,58 mmol)) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 3/7 para obtener 315 mg (48 %) del producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 255 (p+1).

Preparación 15

8-Fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A 0,11 g (0,43 mmol) de 3-hidroxi-N-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3,N-dimetilbutiramida se añadieron aproximadamente 5 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo/agua y se agitó durante 15 minutos seguido por extracción con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de

sodio y se evaporaron en vacío. El residuo pesó 93 mg. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 2/8 para obtener 84 mg (82 %) del producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 238 (p+1).

Preparación 16

8-Fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-carboxaldehído

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 74 mg (0,312 mmol) de 8-fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 3 ml de ácido trifluoroacético y 53 mg (0,38 mmol) de hexametilentetramina. La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó primero con agua y después con 30 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera seguido por secado sobre sulfato de sodio y evaporación en vacío. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para obtener 43 mg (52 %) del producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 266 (p+1).

Ejemplo 5

8-Fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 27 mg (0,151 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 40 mg (0,151 mmol) de 8-fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado como el hidrocloruro con un rendimiento global del 46 % (35 mg). Punto de fusión >270 °C. MS, APCI m/e 426 (p+1).

Ejemplo 6

6-Metoxi-1-metil-7-[*cis*-(2R,3R)(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 355 mg (2,02 mmol) de *cis*-(2R,3R)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 420 mg (1,92 mmol) de 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado como el hidrocloruro con un rendimiento global del 24 % (210 mg). Punto de fusión >270 °C. MS, APCI m/e 380 (p+1).

Preparación 17

3-Hidroxi-N-(4-metoxi-fenil)-N-metil-butiramida

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 5 ml de THF anhidro seguido por 230 µl (1,68 mmol) de diisopropilamina. La solución se enfrió a –78 °C seguido por la adición gota a gota de 0,67 ml (1,68 mmol) de *n*-butil-litio (BuLi) 2,5 M en hexano. La mezcla de reacción se agitó

durante 0,5 horas a esta temperatura y después se calentó brevemente a –50 °C antes de enfriar una vez más a –78 °C. Una solución de 0,3 g (1,68 mmol) de 4-metoxi-N-metilacetanilida en 5 ml de THF anhidro se añadió a la solución de la base y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadió entonces gota a gota acetaldehído (94 µl (1,68 mmol)) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente a lo largo de 16 horas. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1/1 para dar 201 mg (54 %) del producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 223 (p+1).

Preparación 18

6-Metoxi-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A 0,201 g (0,91 mmol) de 3-hidroxi-N-(4-metoxi-fenil)-N-metil-butiramida se añadieron aproximadamente 5 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 hora. Se vertió entonces la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se agitó durante 15 minutos seguido por extracción con cloroformo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El residuo pesó 110 mg (80 %) y se identificó como el producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 206 (p+1).

Preparación 19

6-Metoxi-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-carboxaldehído

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 110 mg (0,54 mmol) de 6-metoxi-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 3 ml de ácido trifluoroacético y 90 mg (0,64 mmol) de hexametilentetramina. La mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó primero con agua y después con 30 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato y se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera seguido por secado sobre sulfato de sodio y evaporación en vacío. El residuo crudo, 72 mg, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 4/6 para obtener 50 mg (40 %) de un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. Espectro de masas APCI m/e 234 (p+1). La separación de enantiómeros se completó en una columna Chiralpak AD eluyendo con hexano/etanol (EtOH) 9/1 conteniendo 1 % de dietilamina. Los tiempos de retención fueron 12 minutos y 13,8 minutos respectivamente.

Ejemplo 7

6-Metoxi-1,4-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 30 mg (0,172 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 40 mg (0,172 mmol) de 6-metoxi-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-carboxaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado con un rendimiento global del 31 % (21 mg). MS, APCI m/e 394 (p+1). La separación de los diastereoisómeros se completó en una columna Chiralcel OD eluyendo con hex/EtOH 9/1 conteniendo 1 % de dietilamina. Los tiempos de retención fueron 14,7 minutos y 16,2 minutos respectivamente.

Ejemplo 8

6-Metoxi-2-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 80 mg (0,456 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 100 mg (0,456 mmol) de 6-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado con un rendimiento global del 6 % (12,5 mg). MS, APCI m/e 379 (p+1).

Preparación 20

6-Metoxi-1-metil-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 10 g (63 mmol) de 6-metoxiquinolina en 150 ml de acetona se trató con 4,4 ml (70 mmol) de yoduro de metilo y se calentó a reflujo durante 4,5 horas seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto deseado se obtuvo por filtración de la solución. [14 g (74 %)]. Este material se suspendió en 360 ml de agua y se enfrió a 5 °C. La mezcla se trató con 90 g (0,273 mol) de ferricianuro de potasio en porciones a lo largo de 1 hora. Esta mezcla se mantuvo a 5 °C durante 30 minutos y se trató después a lo largo de 30 minutos con una solución de 31 g (0,56 mol) de KOH en 65 ml de agua que había sido previamente enfriada en un baño de hielo. La mezcla se pone muy espesa. Se añadieron 250 ml de tolueno y se calentó a 40 °C en un baño de agua durante 30 minutos. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa de la misma forma dos veces más. La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío para obtener 8,2 g del producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 190 (p+1).

Preparación 20A

6-Metoxi-1-metil-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 50 g (314,1 mmol) de 6-metoxiquinolina en 650 ml de acetona se trató con 21,5 ml (345,5 mmol) de yoduro de metilo y se calentó a reflujo durante 6 horas seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto deseado se obtuvo por filtración de la solución. [81,4 g (91 %)]. Este material (285,4

mmol) se suspendió en 2000 ml de agua y se enfrió a 5 °C. La mezcla se trató con 552,6 g (1,68 mol) de ferricianuro de potasio en porciones a lo largo de 1 hora. Esta mezcla se mantuvo a 5 °C durante 30 minutos y se trató después a lo largo de 30 minutos con una solución de 191,8 g (3,43 mol) de KOH en 400 ml de agua que había sido previamente enfriada en un baño de hielo. La mezcla se pone muy espesa. Se añadieron 250 ml de tolueno y se calentó a 45 °C en un baño de agua durante 45 minutos. Se trató la mezcla de reacción con 100 ml de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa de la misma forma con acetato de etilo dos veces más. La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío para obtener 48,9 g del producto deseado (91 %). Espectro de masas APCI m/e 190 (p+1).

Preparación 21

6-Metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

Una suspensión de 7,0 g (42,0 mmol) de yoduro de potasio y 4,89 g (38,0 mmol) de cloruro de trimetilsulfoxonio en 30 ml de DMSO bajo nitrógeno se trató en porciones con 1,69 g (42,0 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. La mezcla se agitó durante una hora y después se trató con 2,0 g (11,0 mmol) de 6-metoxi-1-metil-1H-quinolin-2-ona seguido por agitación durante 0,5 horas a temperatura ambiente y 4 días a 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de sofocarla en hielo seguido por extracción con éter. La capa etérea se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a reparto entre acetonitrilo y pentano. La capa de acetonitrilo se concentró. El residuo se sometió a reparto entre hexano/acetato de etilo 1:1 y solución de salmuera al 50 % saturada. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío para obtener 1,6 g de una mezcla del producto deseado y material de partida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 7/3 para obtener 972 mg (44 %). Espectro de masas APCI m/e 204 (p+1).

Preparación 21A

6-Metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

Una suspensión de 3,35 g (15,1 mmol) de yoduro de trimetilsulfoxonio en 10 ml de THF a 0 °C bajo nitrógeno se trató en porciones con 5,8 ml (14,6 mmol) de n-hexillitio en heptano a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se trató con 1,0 g (5,02 mmol) de 6-metoxi-1-metil-1H-quinolin-2-ona seguido por calentamiento a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó para enfriar a temperatura ambiente antes de sofocarla con 35 ml de agua seguido por

extracción con acetato de etilo. La capa etérea se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener 1,1 g del producto deseado. Espectro de masas APCI m/e 204 (p+1).

Preparación 22

6-Metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 972 mg (4,8 mmol) de 6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona, 40 ml de ácido trifluoroacético y 806 mg (5,7 mmol) de hexametilentetramina. La mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó en 200 ml de hielo y después se trató con carbonato de sodio sólido hasta que se alcanzó pH 9. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera seguido por secado sobre sulfato de sodio y evaporación en vacío. El residuo crudo se recogió en acetato de etilo después de formarse cristales. Se obtuvieron cuatro tandas con un total de 373 mg. Las aguas madres se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1/1 para obtener otros 98 mg (rendimiento total 42 %) de un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa. Espectro de masas APCI m/e 232 (p+1).

Preparación 22A

6-Metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído

A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se añadieron 935 mg (4,6 mmol) de 6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona y 40 ml de cloruro de metileno. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 46,1 ml (46,1 mmol) de tetracloruro de titanio 1,0 M. Se añadió diclorometil-metil-éter (2,09 ml, 23,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se sofocó en 100 ml de hielo/Hcl 1 N. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron entonces con solución saturada de bicarbonato y después salmuera seguido por secado sobre sulfato de sodio y evaporación en vacío. El residuo crudo se recogió en acetato de etilo después de formarse cristales. Se obtuvieron cuatro tandas que dieron un total de 902 mg. Espectro de masas APCI m/e 232 (p+1).

Preparación 22B

Separación de los enantiómeros de 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-

aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un casquete de nitrógeno se introdujeron 7,5 g (32,5 mmol) de 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1,1a,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído y 150 ml de metanol. La solución se trató con una cantidad catalítica de ácido toluenosulfónico y 4,26 ml (38,9 mmol) de ortoformiato de trimetilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas y se trató después con una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio sólido. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo que había sido pasado a través de un plug de alúmina básica o neutra y se filtró para aclarar la solución. Se concentró el filtrado en vacío para dar 8,0 g. Se separó el acetal por cromatografía HPLC quiral sobre una columna Chiralpak AS, 10 cm x 50 cm eluyendo con heptano:etanol 60:40 a un caudal de 200 ml/min. El isómero deseado (4,13 g) tuvo un tiempo de retención de 4,5 min y se estimó que era 100 % ee. Este material se recogió en 100 ml de cloroformo y 5 gotas de HCl 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se secó sobre sulfato de sodio. Se separó el disolvente en vacío para obtener 3,6 g del aldehído como un único enantiómero.

Ejemplo 9

6-Metoxi-3-metil-5-[(-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 331 mg (1,88 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 443 mg (1,92 mmol) de 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído se reunieron en 100 ml de tolueno y se calentaron a reflujo durante 4 horas sobre un aparato Dean-Stark. La solución de imina cruda (MS APCI m/e = 390 p+1) se evaporó en vacío y se redisolvió en 100 ml de dicloroetano. La solución se trató con 528 mg (2,49 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato seguido por salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. El producto disuelto en dicloroetano (MS, APCI m/e 392 (p+1) se trató con 392 µl (2,8 mmol) de trietilamina y 541 mg (2,48 mmol) de carbonato de *t*-boc y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato seguido por salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. Después de evaporación, el residuo crudo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (CH_3OH)/hidróxido de amonio (NH_4OH) 98/2/1 para obtener 780 mg del producto deseado con protección del nitrógeno N-1 con el grupo de butoxicarbonilo terciario (*t*-BOC) con 84 % de rendimiento (MS, APCI

m/e 492 (p+1). La separación de los diastereoisómeros se completó en una columna Chiralpak AD eluyendo con hex/PA 8/2. Los tiempos de retención fueron 7,0 minutos y 10,8 minutos respectivamente. La separación del grupo protector *t*-BOC se consiguió por exposición de cada sustrato a diez equivalentes molares de ácido trifluoroacético en dicloroetano a 65 °C durante 5 horas seguido por lavado con solución saturada de carbonato y salmuera. Por *cromatografía sobre gel de sílice* eluyendo con cloruro de metileno:metanol 95:5 conteniendo hidróxido de amonio se obtuvieron los anteriores productos del epígrafe con rendimientos del 62 y 86 %. (MS, APCI m/e 392 (p+1).

Ejemplo 9A

6-Metoxi-3-metil-5-[(-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 331 mg (1,88 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 443 mg (1,92 mmol) de 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído enantioméricamente puro se reunieron en 100 ml de tolueno y se calentaron a reflujo durante 4 horas sobre un aparato Dean-Stark. La solución de imina cruda (MS APCI m/e = 390 p+1) se evaporó en vacío y se redisolvió en 100 ml de dicloroetano. La solución se trató con 528 mg (2,49 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato seguido por salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. Por *cromatografía sobre gel de sílice* eluyendo con cloruro de metileno:metanol 95:5 conteniendo hidróxido de amonio se obtuvo el anterior producto del epígrafe (550 mg) con un rendimiento del 75 %. (MS, APCI m/e 392 (p+1).

Ejemplo 10

6-Metoxi-1-metil-7-[(2S,3S)-(2-fenil-1-trifluoroacetil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

A 313 mg (0,825 mmol) de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se añadieron rápidamente gota a gota 208 mg (0,99 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Después de 5 minutos, la mezcla se sometió a reparto entre agua (5 ml) y $CHCl_3$ (5 ml). La capa orgánica se lavó con 5 ml de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) saturado, se secó por filtración a través de una torunda de algodón, y se concentró. El residuo se cromatografió (EtOAc/hexano 10:90) para dar 250 mg (89 %) del compuesto del epígrafe como la amina libre, un aceite incoloro. ^1H NMR (rotámero principal, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, J = 6,8, 2H), 7,20-7,40 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,00 (d, J=5,6, 1H), 3,82 (s,3H), 3,19 (dt, J=2,4, 14,4, 1H), 3,19 (dt, J=2,4, 14,4, 1H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,80-

2,86 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 2H), 1,60-2,10 (comp, 5H). El residuo se disolvió en metanol (4 ml) y se trató con 3,3 ml de una solución 0,5 M de HCl en metanol. Por concentración en vacío se obtuvo la sal hidrocloruro como un polvo blanco (punto de fusión 222-224 °C (con descomposición)); espectro de masas m/e calculado para M+H = 476,2. Encontrado 476,4.

Preparación 23

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una suspensión en agitación enfriada con hielo de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 3,9 g, 98,1 mmol) en 50 ml de DMF seco se añadió 6-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona sólida (4,00 g, 24,5 mmol) en porciones a lo largo de 10 minutos. A la mezcla resultante gris se añadió gota a gota MeI (2,68 g, 98,1 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos, y después se volvió a enfriar a 0 °C y se sofocó con 90 ml de agua. La mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo (EtOAc)/tolueno (2:1), y los extractos se secaron con sulfato de magnesio ($MgSO_4$), se trató con carbón activado, se filtraron y se concentraron para dar un jarabe rojo. Por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:10) se obtuvieron 4,16 g (83 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco (punto de fusión 67-69 °C). Espectro de masas m/e calculado para M+H = 234,1. Encontrado 234,2.

Preparación 24

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído

A una solución en agitación enfriada con hielo de 6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,0 g, 4,87 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 se añadió $TiCl_4$ (4,80 ml, 43,8 mmol) seguido por α,α-diclorometil-metil-éter (1,98 ml, 21,9 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se sofocó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) y las porciones orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y agua, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se recristalizó en isopropanol/éter isopropílico para dar 680 mg (60 %) de un sólido blanco (punto de fusión 192-194 °C). Una segunda recogida proporcionó 213 mg adicionales con un rendimiento total del 78 %.

Preparación 24A

(2S 3S)-6-Metoxi-1,3 3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

A 6-metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (936 mg, 4,0 mmol) en 50 ml de tolueno se añadieron (2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamina (1,0 g, 4,0 mmol) y 3 ml de metanol. La solución se calentó a reflujo con separación azeotró-

pica de agua durante 48 h. La solución se concentró entonces y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,0 g, 4,7 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se sofocó entonces con $NaHCO_3$ saturado y se separaron las capas. La porción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las porciones orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con salmuera y agua y se concentraron. Por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH 10:1) se obtuvieron 1,27 g (81 %) del compuesto del epígrafe como un aceite naranja. El tratamiento del aceite con HCl en éter dio 1,44 g de la sal dihidrocloruro como un sólido de color blanco sucio.

Preparación 25

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

A 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,00 g, 5,23 mmol) en 30 ml de THF a temperatura ambiente se añadió KHMDS (0,5 M en tolueno; 22,0 ml, 10,9 mmol). Después de 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (1,55 g, 10,9 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. La adición de KHMDS/MeI se repitió por la mañana, y después de agitar durante varias horas la mezcla se sofocó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Por cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 3:1) se obtuvieron 356 mg (31 %) del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo.

Preparación 26

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído

A 6-metoxi-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (350 mg, 1,50 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 se añadieron $TiCl_4$ (1,0 M en CH_2Cl_2; 15 ml, 15 mmol) y α,α-diclorometil-metil-éter (862 mg, 7,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la reacción se sofocó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Por cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 1:1) se obtuvieron 182 mg (43 %) de un aceite incoloro.

[ELIMINADO EL EJEMPLO 11]

Ejemplo 12

(2S,3S)-6-Metoxi-1,3,3-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

A 6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído (150 mg, 0,6 mmol) en 15 ml de tolueno y 2 ml de MeOH se añadieron trietilamina (134 mg, 1,32 mmol) y dihidrocloruro de (2S, 3S)-3-amino-2-fenilpiperidina (150 mg, 0,60 mmol). Después de calentar a reflujo durante 24 horas y concentrar, se disolvió el residuo en

CH_2Cl_2 y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se sofocó con $NaHCO_3$ saturado. La porción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $NaHCO_3$ y se concentraron. Por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_4OH 90:9:1) se obtuvieron 52 mg (23 %) de un aceite incoloro. El tratamiento con exceso de HCl en éter y la concentración dieron 67 mg de la sal hidrocloruro como un sólido blanco.

Ejemplo 13

5-[{(2S,3S)-1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino}-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona.

A 6-metoxi-1,3,3-trimetil-5-[{(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino}-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona (102 mg, 0,260 mmol) en 3 ml de CH_3CN se añadieron trietilamina (108 mg, 1,04 mmol) y yoduro de isopropilo (87 mg, 0,52 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante toda la noche, y después se diluyó con CH_2CH_2 y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La porción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se cromatografió (MeOH/EtOAc 5:95) para dar un aceite amarillo pálido. Espectro de masas m/e calculado para M+H = 436,3. Encontrado 436,3. La concentración en exceso de HCl en éter dio la sal hidrocloruro como un sólido blanco.

Ejemplo 14

5-[{(2S,3S)-1-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino}-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona.

A 6-metoxi-1,3,3-trimetil-5-[{(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino}-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona (102 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (150 mg, 1,04 mmol) en 3 ml de acetonitrilo se añadió yoduro de metilo. La solución se agitó durante 48 h, y después se sometió a reparto entre $NaHCO_3$ saturado y CH_2Cl_2. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Por cromatografía (MeOH/EtOAc 5:95) se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo pálido. Espectro de masas m/e calculado para M+H = 408,2. Encontrado 408,2. La sal hidrocloruro sólida se generó por tratamiento con exceso de HCl en éter seguido por concentración en vacío [punto de fusión >250 °C (con descomposición)].

Ejemplo 15

(2S, 3S)-6-Metoxi-1-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una suspensión de dimalonato de (2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamina (1,26 g, 2,6 mmol) y 6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído en 15 ml de CH_2Cl_2 se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,01 g, 4,8 mmol) en una porción. Después de 30 minutos se diluyó la mezcla con 10 ml de agua y después se basificó

con NaOH 3 N hasta un pH de aproximadamente 11. Se separaron las capas y la porción acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2. El material orgánico reunido se lavó sucesivamente con NaOH 1 N y agua, y después se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_4OH 90:9:1) se obtuvieron 127 mg (14 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. Espectro de masas m/e calculado para M+H = 366,2. Encontrado 366,0. La sal hidrocloruro sólida se generó por tratamiento con exceso de HCl en éter seguido por concentración en vacío.

[ELIMINADO EL EJEMPLO 16]

Ejemplo 17

(3S)- y (3R)-6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[[(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

(Una mezcla de dos diastereoisómeros). A (+/-)-6-metoxi-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (220 mg, 1,0 mmol) y dihidrocloruro de (2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamina (249 mg, 1,0 mmol) en tolueno (20 ml) y metanol (2 ml) se añadió trietilamina (222 mg, 2,2 mmol). La solución se calentó a reflujo con separación azeotrópica de agua durante 72 horas. Se concentró la mezcla resultante, y el residuo se suspendió en 10 ml de CH_2Cl_2. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,8 mmol, 1,8 ml de una solución 1 M en CH_2Cl_2) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se sofocó después con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. El material orgánico reunido se lavó con salmuera, se secó sobre $NaHCO_3$ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_4OH 90:9:1) dio 109 mg (29 %) de una mezcla 1:1 de los compuestos del epígrafe como un aceite amarillo pálido. La sal dihidrocloruro sólida se generó por tratamiento con exceso de HCl en éter seguido por concentración en vacío.

Ejemplo 18

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[[(2S,3S)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

A (2S,3S)-5-metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona y el éster metílico del ácido N'-(2-cloro-1-imino-etil)-hidrazin-carboxílico en 5 ml de DMF se añadió K_2CO_3 (280 mg, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h, y después se subió la temperatura a 140 °C para conseguir el cierre del anillo. La mezcla se sometió a reparto entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de EtOAc, y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH) dio 27 mg (9 %) de un sólido de color blanco sucio [punto de fusión >250 °C (con descomposición)]. Espectro de masas m/e calculado para M+H =

491,5. Encontrado 491,5.

Ejemplo 19

6-Metoxi-1-metil-7-{[1-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-il-amino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Similarmente preparado:

NMR ($CDCl_3$) δ 1,50 (m, 2H), 1,9-2,2 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,35-3,5 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,4-7,8 (br s, 2H). Espectro de masas: M/e = 477,1 (p + 1). TLC ($CHCl_3/CH_3OH$ 10/1) Rf = 0,7.

Preparación 27

(+/-)-3-(3-Bromo-butil)-1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-4-fenil-azetidin-2-ona

A dietilamina (4,32 g, 59,0 mmol) en 22 ml de THF a 0 °C se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano; 50,6 mmol, 20,2 ml). Después de 15 minutos, la solución se añadió por medio de una cánula a una solución a –50 °C de 1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-4-fenil-azetidin-2-ona (11,0 g, 42,2 mmol) en 110 ml de THF. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió 1,3-dibromobutano y se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo una vez con éter. El extracto se secó con $MgSO_4$, se concentró y se cromatografió (hexano/EtOAc 9:1) para dar 11,4 g (68 %) del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ comp, 10 H), 4,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,80-2,10 (comp, 4H), 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,22 (s, 3H); Espectro de masas *m/e* calculado para M+H = 396,2. Encontrado 396,0 (base), 316.

Preparación 28

Éster metílico de los ácidos (2R, 5R)-, (2R, 5S)-, (2S, 5R)-, y (2S, 5S)-2-(amino-fenil-metil)-5-bromo-hexanoico.

(Una mezcla de dos diastereoisómeros y sus enantiómeros). La 3-(3-Bromo-butil)-1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-4-fenil-azetidin-2-ona se mantuvo a reflujo en 75 ml de ácido sulfúrico al 5 % en metanol durante 24 horas. El ácido se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido y la mezcla se concentró en vacío para dar 2,6 g del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Preparación 29

Éster metílico de los ácidos (2S, 3S, 6R)-, (2R, 3R, 6S)-, (2S, 3S, 6S)-, y (2R, 3R, 6R)-6-metil-2-fenil-piperidin-3-carboxílico.

(Una mezcla de dos diastereoisómeros y sus enantiómeros). Al éster metílico del ácido 2-(amino-fenil-metil)-5-bromo-hexanoico en DMF se añadieron NaI y

$NaHCO_3$. La mezcla resultante se agitó en DMF a 100 °C durante 1 hora, y después se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a reparto entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH 97:3) dio 1,63 g (90 %) del producto como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,32 (comp, 10H, ambos diastereoisómeros), 4,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,92-2,99 (m, 1H), 2,75-2,85 (comp, 2H), 2,0-2,2 (comp, 2H), 1,80-2,00 (comp, 3H), 1,40-1,60 (comp, 2H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H); espectro de masas m/e calculado para M+H = 234,1. Encontrado 234,2.

Preparación 30

Éster 3-metílico y éster 1-bencílico de los ácidos (2S, 3S, 6R)-, (2R, 3R, 6S)-, (2S, 3S, 6S)-, y (2R, 3R, 6R)-6-metil-2-fenil-piperidin-1,3-dicarboxílico.

(Una mezcla de dos diastereoisómeros y sus enantiómeros). Al éster metílico del ácido 6-metil-2-fenil-piperidin-3-carboxílico (1,63 g, 7,0 mmol) en 20 ml de $NaHCO_3$ acuoso al 10 % a 0 °C se añadió cloroformiato de bencilo (1,25 g, 7,35 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos a 0 °C, y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla se sometió a reparto con éter, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 9:1) dio 1,62 g (63 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,1-7,4 (comp, 20H, ambos diastereoisómeros), 6,1 (br, 1H, diastereoisómero menor), 5,74 (d, J = 3,6, 1H, diastereoisómero mayor), 5,05-5,26 (comp, 8H, ambos diastereoisómeros), 4,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H, diastereoisómero mayor), 4,57 (m, 1H, diastereoisómero menor), 4,10-4,20 (m, 2H, diastereoisómero mayor), 3,70 (s, 3H, diastereoisómero mayor), 3,59 (s, 3H, diastereoisómero mayor), 3,29 (aprox. dt, J = 4,5, 9,4 Hz, 1H, diastereoisómero mayor), 2,85 (m, 1H, diastereoisómero menor), 2,27 (aprox. dq, J = 4,1, 13,7 Hz, diastereoisómero menor), 1,85-2,15 (comp, 4H, ambos diastereoisómeros), 1,55-1,80 (comp, 3H, ambos diastereoisómeros), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H, diastereoisómero mayor), 0,37 (d, J = 7,1 Hz, 3H, diastereoisómero menor); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 172,8, 140,0, 136,7, 128,5, 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 127,7, 127,6, 127,2, 127,1, 127,0, 126,9, 126,4, 67,5, 66,9, 65,3, 56,4, 52,0, 47,5, 46,6, 44,3, 42,6, 30,2, 25,6, 22,1, 19,8, 17,2, 16,0; espectro de masas m/e calculado para M+H = 368,2. Encontrado 368,2, 324,2 (base).

Preparación 31

Éster bencílico de los ácidos (2S, 3S, 6R)-, (2R, 3R, 6S)-, (2S, 3S, 6S)-, y (2R, 3R, 6R)-3-carbamoil-6-metil-2-fenil-piperidin-1-carboxílico

(Una mezcla de dos diastereoisómeros y sus enantiómeros). A cloruro de amonio (1,18 g, 22,1 mmol) en 20 ml de benceno a 0 °C se añadió trimetilaluminio (22,1 mmol, 11,0 ml de una solución 2,0 M en tolueno). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C, y se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se añadió después a la mezcla el éster 3-metílico y éster 1-bencílico del ácido 6-metil-2-fenil-piperidin-1,3-dicarboxílico como una solución en 20 ml de benceno y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió después a 0 °C y se sofocó cuidadosamente con 10 ml de HCl 1 M. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se filtró a través de celita, y el filtro se lavó con CH_2Cl_2. Se concentró el filtrado y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice ($CHCl_3$ para eluir el material no polar seguido por $CHCl_3$/MeOH 95:5 para eluir el producto) dio 560 mg (38 %) de una mezcla de los compuestos del epígrafe como una espuma blanca. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10-7,42 (comp, 20H, ambos diastereoisómeros), 5,99 (d, J = 5,1Hz, 1H), 5,68-5,90 (br, 2H, ambos diastereoisómeros), 5,67 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,00-5,26 (comp, 4H, ambos diastereoisómeros), 4,53 (m, 1H), 4,17 (br, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,28 (aprox. dq, J = 4,1, 13,2 Hz, 1H), 1,9-2,08 (m, 2H), 1,50-1,90 (comp, 5H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 174,2, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 127,8, 127,6, 127,2, 127,1, 126,7, 67,6, 67,1, 56,9, 52,8, 47,4, 46,6, 30,2, 25,5, 22,3, 19,8, 16,3; Espectro de masas m/e calculado para M+H = 353,2. Encontrado 353,0, 309,1, 219,0 (base).

Preparación 32

Éster bencílico de los ácidos (2S, 3S, 6R)-, (2R, 3R, 6S)-, (2S, 3S, 6S)-, y (2R, 3R, 6R)-3-amino-6-metil-2-fenil-piperidin-1-carboxílico

(Una mezcla de dos diastereoisómeros y sus enantiómeros). El éster bencílico del ácido 3-carbamoil-6-metil-2-fenil-piperidin-1-carboxílico (525 mg, 1,49 mmol) y acetato de plomo (IV) (2,18 g, 4,92 mmol) se mantuvieron a reflujo en alcohol *terc*-butílico durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de HCl 1 M y EtOAc enfriada en hielo y se agitó durante 45 minutos. La mezcla se filtró entonces a través de celita y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar 598 mg de un sólido amarillo. El sólido se disolvió en $CHCl_3$ y HCl 2 M en éter y se agitó después durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a reparto entre $CHCl_3$ y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 3:1) dio 169 mg (35 %) de una mezcla de los compuestos del epígrafe como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,1-7,6 (comp, 20 H, ambos diastereoisómeros),

5,36 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,90-5,19 (comp, 5H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 3,58-3,61 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,80-2,10 (comp, 3H, ambos diastereoisómeros), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,35 (d, J-6,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz) δ 156,0, 155,7, 139,6, 139,0, 136,7, 136,7, 129,4, 128,4, 128,2, 128,1, 128,07, 127,9, 127,83, 127,81, 127,7, 127,6, 127,4, 127,1, 127,0, 77,4, 77,2, 76,9, 67,2, 66,7, 62,2, 59,2, 51,4, 47,7, 46,5, 46,0, 29,8, 25,4, 25,3, 24,0, 23,2, 21,1.

Preparación 33

Éster bencílico del ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-6-metil-2-fenil-piperidin-1-carboxílico

A éster bencílico del ácido 3-amino-6-metil-2-fenil-piperidin-1-carboxílico y 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído en 5 ml de metanol se añadieron $NaBH_3CN$ (3,13 mmol, 3,13 ml de una solución 1,0 M en THF) y 250 µl de ácido acético. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 días. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 1:1) dio 315 mg de un sólido blanco formado por una mezcla inseparable del compuesto del epígrafe y el aldehído reducido. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplos 20-23

6-Metoxi-1-metil-7-[(2R, 3R, 6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 6-metoxi-1-metil-7-[(2R, 3S, 6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 6-metoxi-1-metil-7-[(2S, 3S, 6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, y 6-metoxi-1-metil-7-[(2R, 3R, 6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

A éster bencílico del ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-6-metil-2-fenil-piperidin-1-carboxílico (275 mg, 0,52 mmol) y Pd al 10 %-C (25 mg) en 10 ml de EtOH se añadió formiato de amonio (164 mg, 2,60 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. Se concentró el filtrado y el residuo se cromatografió (EtOAc/MeOH/NH_4OH saturado 9:1:0,05) para dar 48 mg (23 %) del isómero 2,5-*cis*, y 88 mg (43 %) del isómero 2,5-*trans* de los compuestos del epígrafe como racematos. La resolución quiral de cada muestra por HPLC (columna chiralcel OD 2,1 cm x 25 cm, hexano/isopropanol/dietilamina 90:10:0,025) dio 4,3 mg del isómero (2S, 3S, 6R), 20 mg del isómero (2S, 3S, 6S), 25 mg del isómero (2R, 3R, 6R), y 4,0 mg del isómero (2R, 3R, 6S).

Enantiómeros (2R, 3R, 6R)- y (2S, 3S, 6S): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,2-7,4 comp, 5H), 6,64 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,23 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 13,8 Hz), 3,49

(s, 3H), 3,45 (d, 1H, J = 13,8 Hz), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 1H), 1,17 (d, 3H, J = 6,8 Hz), ^{13}C NMR (100 MHz) δ 170,0, 153,0, 142,6, 133,5, 128,2, 127,3, 126,7, 125,3, 116,3, 109,9, 57,0, 55,5, 55,4, 46,8, 46,1, 31,8, 29,6, 28,2, 25,5, 24,0, 19,0. .

Enantiómeros (2S, 3S, 6R)- y (2R, 3R, 6S): ^{13}C NMR (100 MHz) δ 170,0, 153,0, 142,7, 133,4, 128,1, 127,3, 126,6, 125,1, 116,2, 125,1, 116,2, 109,8, 64,5, 55,4, 54,4, 53,4, 45,8, 31,8, 29,6, 28,3, 28,2, 25,5, 22,9; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18-7,32 (m, 7H), 6,62 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,60 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,38 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,70-2,83 (comp, 4H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,7 (br, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,40-1,53 (comp, 2H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 24 (procedimiento A)

(2S,3S)-6-Metoxi-1-metil-7-{[1-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A 6-metoxi-1-metil-7-[(2S,3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (100 mg, 0,26 mmol), 4-metil-5-imidazolcarboxaldehído (116 mg, 1,06 mmol), y 5 gotas de ácido acético en 2 ml de metanol a temperatura ambiente, se añadieron 1,58 ml (1,58 mmol) de cianoborohidruro de sodio 1,0 M en THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después a 50 °C durante 3 días. La reacción se diluyó después con cloruro de metileno y se lavó 1X con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol 9:1) dio 83 mg (66 %) del compuesto del epígrafe, una espuma blanca. R_f = 0,05 (acetato de etilo/metanol 9:1). MS $(M+H)^+$= 474,2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,35-1,45 (m, 2H), 1,85-1,95 (bd, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,99-2,15 (m, 2H), 2,45-2,55 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,62-2,65 (bs, 1H), 2,70-2,80 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,90-2,95 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,00-3,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,60-3,65 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11,4, 20,1, 25,5, 27,4, 29,6, 31,8, 45,3, 50,3, 53,7, 55,5, 56,2, 71,8, 109,8, 116,1, 125,2, 127,1, 128,2, 128,8, 133,2, 133,4, 141,2, 152,9, 170,0. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco (punto de fusión = 225-229 °C).

Ejemplo 25

7{[1-(3H-Imidazol-4-ilmetil)-(2S, 3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento A, reemplazando

el 4-metil-5-imidazolcarboxaldehído con 4(5)-imidazolcarboxaldehído. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol 9:1) dio 65 mg (54 %) del compuesto del epígrafe, una espuma blanca. R_f = 0,10 (acetato de etilo/metanol 9:1). MS $(M+H)^+$= 460,2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,40-1,50 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,99-2,15 (m, 3H), 2,50-2,55 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,62-2,65 (bs, 1H), 2,70-2,80 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,00-3,05 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,60-3,75 (d,d, J = 20,1 Hz, 14,3 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,42 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20,0, 25,5, 27,2, 29,6, 31,7, 45,7, 51,9, 53,8, 55,4, 56,3, 109,9, 116,3, 125,8, 126,2, 127,1, 128,3, 128,6, 133,8, 134,8, 141,0, 153,0, 170,1. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco.

Preparación 34

3,5-Dimetil-3H-imidazol-4-carbaldehído y 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-carbaldehído

A 5-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído (5,00 g, 45,4 mmol) en 50 ml de THF se añadieron DBU (6,91 g, 45,4 mmol) y MeI (6,45 g, 45,4 mmol). Se agitó la solución durante toda la noche, y después se sometió a reparto entre 100 ml de EtOAc y 100 ml de agua. Se extrajo la porción acuosa con 2-butanol (3 x 100 ml) y los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía (MeOH/$CHCl_3$ 1:99) dio 1,03 g (23 %) de 44015-108-1 (R_f = 0,58, MeOH/CH_2Cl_2 12:78) y 1,26 g (18 %) de 44015-108-2 (R_f = 0,5, MeOH/CH_2Cl_2 12:78).

Ejemplo 26

7-[[1-(1,5-Dimetil-1H-imidazol-4-ilmetil)-(2S, 3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento A, reemplazando el 4-metil-5-imidazolcarboxaldehído con 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-carbaldehído. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol 9:1) dio 90 mg (70 %) del compuesto del epígrafe, una espuma blanca. R_f = 0,09 (acetato de etilo/metanol 9:1). MS $(M+H)^+$ = 488,2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,37-1,46 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,88-1,92 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,22-2,28 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,50-2,53 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,72-2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,89-2,92 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,20-3,22 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,59-3,62 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,17-7,29 (m, 4H), 7,43-7,45 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 8,1, 20,0, 25,4, 27,5, 29,5, 31,2, 31,7, 44,7, 52,2, 53,6, 55,4, 56,4, 71,9, 109,7, 115,8, 124,7, 126,6, 127,7, 129,0, 133,4, 135,6, 141,6, 152,7, 168,9. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una

solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco.

Ejemplo 27

6-Metoxi-1-metil-7-[(2S, 3S)-(2-fenil-1-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se agitaron a reflujo durante 2 horas 2-imidazolidintiona (10 g, 97,89 mmol) y yoduro de metilo (6,70 ml, 107,67 mmol) en 20 ml de etanol absoluto. Se enfrió la reacción y se añadió un volumen igual de éter dietílico. Se filtró la suspensión para dar 22,9 g (96 %) de hidrógenoyoduro de 2-metilsulfanil-4,5-dihidro-1H-imidazol como un sólido de color blanco sucio que se usó en la siguiente reacción. Se agitaron a reflujo durante 2 días 6-metoxi-1-metil-7-[(2S,3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (500 mg, 1,32 mmol) e hidrógenoyoduro de 2-metilsulfanil-4,5-dihidro-1H-imidazol (402 mg, 1,65 mmol) en 5 ml de *n*-propanol. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó 1X con K_2CO_3 saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice usando (acetato de etilo/metanol 95:5) dio 123 mg (21 %) del compuesto del epígrafe, un aceite amarillo pálido. R_f = 0,12 (acetato de etilo/metanol 9:1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,67-0,70 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,36-1,49 (m, 4H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 3H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,51-2,55 (t, J = 7,3 Hz, ZH), 2,63 (s, 1H), 2,73-2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,34-3,38 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,60-3,64 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,15-7,32 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 11,8, 19,3, 20,3, 25,4, 27,5, 29,5, 31,7, 45,1, 53,4, 55,4, 56,2, 57,9, 72,1, 109,7, 115,9, 124,8, 126,5, 127,7, 128,7, 133,3, 141,7, 152,8, 169,9. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco.

Ejemplo 28

7-[(2S, 3S)-(1-Benzoxazol-2-il-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A dihidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7-[(2S,3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (50 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio recientemente triturado (61 mg, 0,44 mmol), y KI catalítico en 3 ml de 1,4-dioxano, se añadió 2-clorobenzoxazol (126 mg, 0,11 mmol). Después de calentar a reflujo durante 5 días, se enfrió la reacción y se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. Se separó la porción orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (cloroformo/metanol 99:1 seguido por acetato de etilo/hexano 3:1) dio 31 mg (56 %) del compuesto del epígrafe como un aceite de color marrón claro. MS

$(M+H)^+$= 497,2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,75-1,85 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 3H), 2,55-2,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,80-2,85 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,30-3,40 (t, J = 13 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,82-3,92 (q, J = 13,5 Hz, 2H), 4,16-4,21 (d,d, J = 13 Hz, 3,8 Hz, 1H), 5,74-5,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,95-6,99 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10-7,14 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19-7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 4H), 7,68-7,70 (d, J = 7,5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24,2, 25,5, 26,8, 29,6, 31,7, 41,4, 46,0, 55,5, 56,9, 58,5, 106,5, 110,2, 116,0, 116,4, 120,3, 123,8, 125,7, 126,8, 127,5, 128,3, 129,3, 133,7, 137,7, 143,2, 148,5, 152,9, 162,3, 169,9. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco (punto de fusión = 181-183 °C).

Ejemplo 29

6-Metoxi-1-metil-7-[[1-((2S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A (S)-(+)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (1,0 g 8,69 mmol) y trietilamina (1,21 ml, 8,69 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno se añadieron 1,66 g (8,69 mmol) de cloruro de *p*-toluenosulfonilo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución orgánica se lavó 1X con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol 95:5) dio 1,65 g (71 %) del éster 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico como un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa. R_f = 0,29 (acetato de etilo/metanol 95:5). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,65-1,80 (m, 1H), 2,15-2,35 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 6,53 (bs, 1H), 7,30-7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74-7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21,7, 22,8, 29,3, 52,6, 72,0, 127,9, 130,1, 132,4, 145,4, 178,0. A 150 mg (0,40 mmol) de 6-metoxi-1-metil-7-[(2S,3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol), y KI catalítico en 4 ml de DMF se añadió el éster 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (107 mg, 0,40 mmol). La suspensión se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó 3X con agua, 2X con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice usando (acetato de etilo/metanol 85:15) dio 19 mg (10 %) del compuesto del epígrafe, una espuma blanca. R_f = 0,10 (acetato de etilo/metanol 85:15). MS $(M+H)^+$= 477,2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,30-1,60 (m, 3H), 1,78-1,82 (d,d, J = 12,6, 3,0 Hz, 1H), 1,98-2,16 (m, 6H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,50-2,52 (d,d, J = 12,6, 11,0 Hz, 1H), 2,54-2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,68 (bs, 1H), 2,76-2,80 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,30 (bs, 1H), 3,37-3,40 (d, J =

13,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,62-3,66 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,50-6,55 (bs, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20,1, 25,0, 25,5, 27,3, 29,6, 29,9, 31,8, 45,6, 50,8, 53,7, 55,5, 56,3, 61,1, 72,4, 109,9, 116,28, 127,1, 128,3, 128,9, 133,6, 140,6, 152,9, 170,0, 177,5. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco (punto de fusión = 203-207 °C).

Ejemplo 30

6-Metoxi-1-metil-7-{[1-((2R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A 1,0 g (8,69 mmol) de (R)-(-)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona y trietilamina (2,42 ml, 17,37 mmol) en 60 ml de cloruro de metileno a 0 °C, se añadieron 1,01 ml (13,03 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se separó el disolvente. La cromatografía en gel de sílice usando (acetato de etilo/metanol 10:1) dio 1,54 g (92 %) el éster 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico como un sólido de color blanco sucio que se usó en la siguiente etapa. R_f = 0,21 (acetato de etilo/metanol 10:1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,82-1,88 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 1H), 4,05-4,09 (d,d, J=10,2, 7,1 Hz 1H), 4,22-4,25 (d,d, J=9,1, 3,7 Hz 1H), 6,96 (bs, 1H). A 150 mg (0,40 mmol) de 6-metoxi-1-metil-7-[(2S,3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol), y KI catalítico en 5 ml de DMF, se añadió el éster 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (92 mg, 0,47 mmol). La suspensión se calentó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó tres veces con agua, dos veces con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice usando (acetato de etilo/metanol 9:1) dio 30 mg (16 %) del compuesto del epígrafe, una espuma blanca. R_f = 0,20 (acetato de etilo/metanol 9:1). MS $M+H)^+$ = 477,2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,45-1,60 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,90-2,15 (m, 5H), 2,18-2,30 (m, 3H), 2,36-2,41 (d,d, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 2,53-2,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,75-2,80 (m, 3H), 3,03-3,06 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,67-3,75 (m, 2H), 6,08 (bs, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21,2, 25,3, 25,5, 27,0, 29,7, 31,8, 45,3, 52,5, 55,5, 56,2, 61,5, 72,0, 109,9, 116,1, 127,3, 128,1, 129,4, 133,6, 140,4, 152,9, 170,0, 178,0. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco.

Ejemplo 31

7-[(2S,3S)-(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-

1H-quinolin-2-ona

Se agitaron en acetonitrilo a 60 °C durante 2 días 6-metoxi-1-metil-7-[(2S,3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (100 mg, 0,26 mmol) y 2-yodopropano (0,058 ml, 0,58 mmol). La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó una vez con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice usando (acetato de etilo/metanol 9:1) dio 38 mg (34 %) del compuesto del epígrafe, un aceite amarillo. R_f = 0,08 (acetato de etilo/metanol 9:1). MS $(M+H)^+$= 422,1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,66-0,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,00-1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,50-1,53 (bd, J = 13,0 Hz, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,22-2,28 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,53-2,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,75-2,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,94-3,02 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,38-3,42 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,66-3,69 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12,0, 20,3, 21,1, 25,5, 27,7, 29,6, 31,8, 44,1, 45,0, 48,5, 55,5, 56,3, 109,8, 112,8, 116,0, 124,9, 126,7, 127,8, 129,2, 133,5, 141,5, 152,9, 170,0. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco.

Ejemplos 32 y 33

(3R)- y (3S)-6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(2S, 3S)-(1-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (una mezcla de diastereoisómeros) y (3R)- y (3S)-6-metoxi-1,3-dimetil-7-[(2S, 3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (una mezcla de diastereoisómeros)

A 6-metoxi-1-metil-7-[(2S,3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (250 mg, 0,66 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C se añadió KHMDS (0,726 mmol, 1,45 ml de una solución 0,5 M en tolueno), y la solución resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió entonces yoduro de metilo (0,045 ml, 0,726 mmol), y después de agitar 10 minutos se repitió el procedimiento con una porción adicional de la solución de KHMDS (0,726 mmol, 1,45 ml) y yoduro de metilo, (0,045 ml, 0,726 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 minutos a 0 °C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la solución con agua y se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó una vez con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol 9:1) dio las mezclas de los dos compuestos del epígrafe, X (dos diastereoisómeros inseparables, 36 mg, 13 % de rendimiento) e Y (dos diastereoisómeros inseparables, 60 mg, 22 % de rendimiento).

X: R_f = 0,26 (acetato de etilo/metanol 9:1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,18-

1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39-1,49 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,06-2,11 (m, 4H), 2,49-2,62 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,79-2,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,04-3,07 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,36-3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,49-3,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,62-3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,61-6,63 (d, J-8,9 Hz, 1H), 7,21-7,34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 15,6, 20,1, 27,3, 29,8, 33,3, 35,5, 45,0, 45,5, 55,4, 56,1, 57,5, 74,0, 109,9, 115,8, 124,4, 126,7, 127,8, 128,6, 133,2, 141,5, 152,8, 172,6; MS $(M+H)^+$= 408,1.

Y: R_f = 0,11 (acetato de etilo/metanol 9:1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,18-1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39-1,42 (m, 1H), 1,58-1,62 (m, 1H), 1,86-2,10 (m, 3H), 2,10-2,13 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,22-3,26 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,37-3,41 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,47-3,49 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,60-6,61 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 15,7, 20,1, 28,2, 29,9, 33,4, 35,5, 46,1, 47,7, 55,2, 64,2, 110,1, 116,1, 124,7, 126,4, 128,1, 133,2, 138,2, 142,5, 153,0, 172,7. La sal dihidrocloruro de cada compuesto se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración de cada una se obtuvo un sólido blanco.

Ejemplo 34

7-[[1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-(2S, 3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Etapa 1: Se agitaron 6-metoxi-1-metil-7-[(2S, 3S)-(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (750 mg, 1,98 mmol) y N-BOC-2-isotiocianatoetilamina (400 mg, 1,98 mmol) en 20 ml de benceno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con éter dietílico y se lavó 1X con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice usando (acetato de etilo/hexano 6:1) dio 800 mg (70 % de rendimiento) del éster *terc*-butílico del ácido [2-({3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-2-fenil-piperidin-1-carbotioil}-amino)-etil]-carbámico. R_f = 0,11 (acetato de etilo/hexano 6:1).

Etapa 2: Se agitó el éster *terc*-butílico del ácido [2-({3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-(2S,3S)-2-fenil-piperidin-1-carbotioil}-amino)-etil]-carbámico (800 mg, 1,38 mmol) en una mezcla de 30 ml de cloruro de metileno y 10 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se separó el disolvente y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y K_2CO_3 saturado. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron para dar la (2-amino-etil)-amida del ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-2-fenil-piperidin-1-carbotioico. R_f = 0,18 (cloruro de metileno/metanol/NH_4OH acuoso saturado 90:10:1).

Etapa 3: La (2-amino-etil)-amida del ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-(2S,3S)-2-fenil-piperidin-1-carbotioico (660 mg, 1,38 mmol) y óxido de mercurio (II) (600 mg, 2,75 mmol) se agitaron en 34 ml de etanol a reflujo durante 4 horas. La reacción negra se filtró a través de Celita y se concentró el filtrado. La cromatografía en gel de sílice usando (cloroformo/metanol 9:1) dio 225 mg (37 % de rendimiento) del compuesto del epígrafe, un aceite amarillo. R_f = 0,06 (cloroformo/metanol 9:1). MS $(M+H)^+$= 448,2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,79-2,00 (m, 4H), 2,49-2,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80-2,84 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,61 (bs, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,69 (s, 4H), 3,75-3,89 (m, 4H), 5,14-5,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,57-7,59 (d, J = 7,3 Hz, 2H), ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 24,0, 35,5, 26,1, 30,2, 32,6, 44,0, 44,2, 47,1, 56,2, 57,8, 61,6, 61,9, 111,5, 118,1, 127,5, 127,8, 129,5, 129,9, 130,1, 134,6, 137,0, 154,9, 161,3, 172,4. La sal dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco.

Ejemplo 35

6-Metoxi-1-metil-7-{[1-((2s)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A 6-metoxi-1-metil-7-{[1-(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (194 mg, 0,408 mmol) en 5 ml de THF a temperatura ambiente se añadieron 18 mg (0,448 mmol) de hidruro de sodio al 60 % suspendido en aceite mineral y se agitó durante 20 minutos. Se añadió después yoduro de metilo (0,028 ml, 0,448 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadieron 18 mg (0,448 mmol) de hidruro de sodio al 60 % suspendido en aceite mineral y se agitó durante toda la noche. Se añadió una pequeña cantidad de agua y se separó el disolvente bajo vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice usando (acetato de etilo/metanol 95:5) como eluyente dio 25 mg (13 %) del compuesto del epígrafe, un aceite amarillo pálido. R_f = 0,07 (acetato de etilo/metanol 9:1). MS $(M+H)^+$= 491,2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,42-1,60 (m, 3H), 1,84-1,88 (d,d, J = 13,4 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,01-2,14 (m, 5H), 2,17-2,24 (m, 2H), 2,54-2,57 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,76-2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,21-3,24 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,32-3,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,36-3,40 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,61-3,68 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 5H), ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20,4, 23,9, 25,5, 27,5, 29,6, 31,8, 45,4, 54,2, 55,5, 56,3, 58,0, 59,9, 72,7, 109,9, 116,0, 127,1, 128,1, 129,0, 133,6, 140,9, 152,8, 170,0, 175,0. La sal

dihidrocloruro se preparó por la adición de HCl 2 M en éter a una solución del producto en acetato de etilo. Por concentración se obtuvo un sólido blanco.

Ejemplo 36

Preparación de 6-Metoxi-1-metil-7(R)-(5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Etapa 1

Éster metílico del ácido hidroxi-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-acético

A una suspensión de 2,0 g (0,0091 m) de 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído en 200 ml de acetato de etilo se añadieron 15 ml (0,015 m) de una solución 1 N de bisulfito de sodio. Se formó una solución bifásica. Se añadió a esta mezcla una solución de 0,6 g (0,012 m) de cianuro de sodio en 10 ml de agua. Se agitó la reacción cuatro horas a temperatura ambiente a cuyo tiempo se añadieron 0,2 g (0,004 m) adicionales de cianuro de sodio disueltos en 10 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La capa orgánica se extrajo de la capa acuosa, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó para dar la cianhidrina cruda (87 % de pureza por NMR) como un sólido ocre. La cianhidrina cruda se agitó en 100 ml de metanol y se hizo burbujear HCl gas dentro de la mezcla hasta que se formó una solución. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo con 25 ml de agua y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo; se secó el acetato de etilo con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílice usando cloruro de metileno/acetato de etilo 3/1 como eluyente. Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron para dar 1,2 g (48 %) de éster metílico del ácido hidroxi-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-acético como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,51 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,25 (s, 1Hs), 6,66 (s, 1H), 6,87 (s, 1H). Espectro de masas: m/e = 280,0 (p+l). TLC (cloroformo/acetato de etilo 3/1) Rf = 0,3.

Etapa 2

Éster metílico del ácido (6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-oxo-acético

A una solución de 1,2 g (0,0043 m) del éster metílico del ácido hidroxi-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-acético disuelto en 40 ml de acetona se añadieron gota a gota 1,6 ml de una solución 2,67 m de ácido crómico en ácido sulfúrico/H_2O (reactivo de Jones). La mezcla se agitó durante 90 minutos a tempe-

ratura ambiente. Se decantó la acetona del precipitado verde y se evaporó. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La solución de acetato de etilo se secó con sulfato de sodio y se evaporó para dar 1,0 g (84 %) de ácido (6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-oxo-acético como un sólido amarillo amorfo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,60 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,40 (s, 1H). Espectro de masas: m/e = 277,9 (p+l). TLC (cloroformo/ acetato de etilo 3/1) Rf = 0,8.

Etapa 3

Éster metílico del ácido 2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-acrílico

Una suspensión de 3,1 g (0,0087 m) de bromuro de metil-trifenilfosfonio en 100 ml de tetrahidrofurano se enfrió a –20 °C. Se añadieron a esta suspensión gota a gota 3,5 ml (0,0087 m) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en tetrahidrofurano. Se calentó la mezcla lentamente hasta +5 °C a cuyo tiempo se formó una solución amarilla. Se enfrió la mezcla a –20 °C y se añadieron 2,2 g (0,0079 m) de éster metílico del ácido (6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-oxo-acético. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción, y se evaporó el filtrado para dar un residuo oleoso de color marrón. Este material se cromatografió sobre 75 gramos de sílice usando cloroformo como eluyente. Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron para dar 1,8 g (83 %) de éster metílico del ácido 2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-acrílico como un sólido amorfo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,58 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 5,70 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,80 (s, 1H). Espectro de masas: m/e = 276 (p+l). TLC (cloruro de metileno/acetato de etilo 5/1) Rf = 0,90.

Etapa 4

Éster *terc*-butílico del ácido *trans*-3-nitro-2-fenil-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de 3,7 gramos (0,018 m) de *trans*-3-nitro-2-fenil-piperidina y 7,8 gramos (0,036 m) de N-*terc*-butiloxicarbonil-anhídrido se disolvió en 50 ml de cloruro de metileno. Se añadieron a esta solución 2,5 ml (0,018 m) de trietilamina y se agitó esta mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. Después se extrajo la mezcla de reacción con 20 ml de agua y 20 ml de HCl 2 N. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre 100 gramos de sílice usando hexano/cloruro de metileno 5/1 como eluyente. Se reunieron las fracciones apropiadas para dar 2,8 g (51 %) de éster *terc*-butílico del ácido *trans*-3-nitro-2-fenil-piperidin-1-carboxílico como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (s, H), 1,45 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 5,0 (s, 1H), 6,22 (s, H), 7,2-

7,4 (m, 5H). TLC (cloroformo/acetato de etilo 3/1), Rf = 0,65.

Etapa 5

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-metoxi-carbonil-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-etil]-*cis*-3-nitro-2-fenil-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de 2,2 gramos (0,0072 m) de éster *terc*-butílico del ácido *trans*-3-nitro-2-fenil-piperidin-1-carboxílico y 1,8 gramos (0,0065 m) de éster metílico del ácido 2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-acrílico se reunieron en 20 ml de tetrahidrofurano. A esto se añadieron 0,2 ml (0,0014 m) de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 40 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. La solución de acetato de etilo se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre 50 gramos de sílice usando cloroformo como eluyente. Se reunieron las fracciones apropiadas para dar 2,9 gramos (77 %) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-metoxi-carbonil-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-etil]-*cis*-3-nitro-2-fenil-piperidin-1-carboxílico como una mezcla de diastereoisómeros de un sólido amorfo. TLC (cloruro de metilo/ acetato de etilo 3/1) Rf = 0,45. Espectro de masas m/e = 582 (p+l), 526 (p-56), 482 (p-100).

Etapa 6

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[3(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-propil-3(R)-nitro-2(S)-fenil-piperidin-1-carboxílico y éster *terc*-butílico del ácido 3-[3(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-propil-3(S)-nitro-2(R)-fenil-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 2,9 g (0,005 m) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-metoxi-carbonil-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-etil]-*cis*-3-nitro-2-fenil-piperidin-1-carboxílico en 200 ml de éter se añadieron 0,26 g (0,012 m) de borohidruro de litio. Se formó un precipitado sólido blanco. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 0,26 g (0,012 m) adicionales de borohidruro de litio y la mezcla se agitó durante 24 horas más. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en 100 ml de una mezcla 50/50 de acetato de etilo/agua y se agitó durante 0,5 horas. La capa de acetato de etilo se separó entonces de la capa acuosa, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre 80 gramos de sílice usando cloruro de metileno/acetato de etilo 2/1 como eluyente. Se aislaron dos productos puros como sólidos amorfos. El primer producto (TLC Rf = 1,41; cloroformo/acetato de etilo 1/1) se identificó como una mezcla de diastereoisómeros del éster *terc*-butílico del ácido 3-[3(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahi-

dro-quinolin-7-il)-propil-3(R)-nitro-2(S)-fenil-piperidin-1-carboxílico basado en el análisis por rayos X del producto final. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (s, 9H), 1,42-1,6 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,4-2,9 (m, 9H), 3,30 (s, 3H), 3,50-3,90 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (s, 5H). El segundo producto (TLC Rf = 0,32) se identificó como una mezcla de diastereoisómeros del éster *terc*-butílico del ácido 3-[3(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-propil-3(S)-nitro-2(R)-fenil-piperidin-1-carboxílico basado en el análisis por rayos X del producto final. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (s, 9H), 1,5-2,0 (m, 4H), 2,4-2,55 (m, 4H), 2,55-3,0 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H).

Etapa 7

Éster *terc*-butílico del ácido 3(S)-amino-[3(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-propil-2(R)-fenil-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 0,5 gramos (0,0009 m) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[3(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-propil-3(S)-nitro-2(R)-fenil-piperidin-1-carboxílico en 50 ml de etanol se añadieron aproximadamente 500 mg de níquel Raney y se hidrogenó la mezcla a 344,8 kPa (temperatura ambiente) durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 20 ml de agua/acetato de etilo (50/50) y se ajustó el pH a 2,0 con HCl 1 N. El extracto de acetato de etilo se secó y se evaporó para dar 0,23 gramos del nitro-alcohol de partida. El pH de la capa acuosa se ajustó a 8,5 con NaOH 1 N y el agua se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para dar 0,22 gramos de éster *terc*-butílico del ácido 3(S)-amino-[3(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-propil-2(R)-fenil-piperidin-1-carboxílico como un sólido amorfo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,30 (s, 9H), 1,65 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,82(t, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,35 (m, 2H). Espectro de masas: m/e = 524 (p+l). TLC (cloruro de metileno/hexano 1/1) Rf = 0,05.

Etapa 7A

Éster *terc*-butílico del ácido 3(R)-amino-[3-(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-propil-2(S)-fenil-piperidin-1-carboxílico

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,2 (s, 9H), 1,6-1,8 (m, 5H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H). Espectro de masas m/e = 524,1 (p+l). TLC (acetato de etilo/cloruro de metileno 1/1) Rf =

0,1.

Etapa 8

Éster *terc*-butílico del ácido 3(R,S)-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico

Una solución de 0,22 g (0,00042 m) de éster *terc*-butílico del ácido 3(S)-amino[3(R,S)-hidroxi-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-propil]-2(R)-fenil-piperidin-1-carboxílico en 15 ml de cloruro de metileno se enfrió a 5 °C. Se añadieron a esta solución 0,08 ml (0,0006 m) de trietilamina y 0,032 ml (0,00042 m) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio diluido, el extracto de cloruro de metileno se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar 0,18 g (75 %) del éster *terc*-butílico del ácido 3(R,S)-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico como una mezcla de diastereoisómeros. Espectro de masas: m/e = 506,1 (p+l).

Etapa 8A

Éster *terc*-butílico del ácido 3(R,S)-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-5(R)-6(S)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico como una mezcla de diastereoisómeros

Espectro de masas: m/e = 506,1 (p+l).

Separación del éster *terc*-butílico del ácido 3(S)-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico y el éster *terc*-butílico del ácido 3(R)-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico.

Una muestra de 200 mg de la mezcla de diastereoisómeros preparada en la etapa 8 se cromatografió sobre una columna Chiralpak AD (5 cm x 25 cm) usando como eluyente una mezcla 90/10 de hexano/alcohol isopropílico conteniendo 0,1 % de dietilamina. La fracción 1 (90 mg) eluyó a los 13,7 minutos y se identificó como éster *terc*-butílico del ácido 3(R)-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (s, 9H), 1,60-1,80 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,80 (m,2H), 2,85-3,0 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H). Espectro de masas: m/e = 506,1 (p+l). La fracción 2 (90 mg) eluyó a los 21,3 minutos y se identificó como éster *terc*-butílico del ácido 3(S)-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decano-7-carboxílico. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (s, 9H), 1,6-1,8 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,90 (m, 2H),

3,35 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 5,2 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,30 (m, 3 H), 7,58 (m, 2 H). Espectro de masas: m/e - 506,1 (p+l).

Etapa 9

Hidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7(R)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 100 mg (0,0002 m) de éster *terc*-butílico del ácido 3(R)-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]-decano-7-carboxílico en 10 ml de dioxano se saturó con ácido clorhídrico gaseoso. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se trituró el residuo con metanol/éter isopropílico para dar 28 mg de hidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7(R)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona como un sólido ocre. Espectro de masas: m/e = 406,0 (p+l). Se disolvió una cantidad de 10 mg de la sal hidrocloruro anterior en una pequeña cantidad de acetato de etilo/agua y se ajustó el pH a 9,5. La capa de acetato de etilo se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar 6-metoxi-1-metil-7(R)-5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona como base libre. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,2-2,2 (m, 13H), 2,55 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 6,30 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (m, 2H).

Ejemplo 37

Hidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7-(S)-(5(S)-6(R)-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Espectro de masas: m/e = 406,1 (p+l). ^{1}H NMR (D_6, DMSO) δ 1,8-2,35 (m, 8H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,3-3,5 (m, 3H), 3,f0 (s, 3H), 4,8 (br s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,6 (s, 3H), 8,0 (s, 2H).

Ejemplo 38

Hidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7(R,S)-5(R)-6(S)-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Espectro de masas: m/e = 406,1 (p+l). ^{1}H NMR ($CDCl_3$; base libre) δ 1,5-2,1 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,52 (m, 2H).

Preparación 34

6-Hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A una solución de 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (500 mg, 2,62 mmol) en CH_2Cl_2 seco, se añadieron 5,74 ml de solución de BBr_3/CH_2Cl_2 1,0 M en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se vertió sobre

hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido rosa (392 mg, 34 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,52-2,56 (2H, m), 2,77-2,81 (2H, m), 3,28 (3H,s), 6,62-6,67 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,72 Hz). m/z ($APCI^-$) 176 (M-1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 2,51 minutos.

Preparación 35

1-Metil-6-(1-fenilsulfanil-ciclopropoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

A una solución en tolueno seco de [1-yodo-ciclopropilsulfanil]-benceno (375 mg, 1,36 mmol) se añadió 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (200 mg, 1,13 mmol) y carbonato de plata (312 mg, 1,13 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C. Se necesitaron 3 adiciones más de los reactivos para completar la reacción. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para eliminar el yoduro de plata y se concentró bajo vacío para dar el material crudo. Éste se sometió a cromatografía rápida usando acetato de etilo al 30 %/hexano para dar el compuesto del epígrafe como un aceite viscoso (64 mg, 17 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31-1,33 (2H, m), 1,41-1,43 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,83-2,87 (2H, m), 3,31 (3H, s), 6,86-6,98 (4H, m), 7,20-7,31 (2H, m), 7,44-7,47 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 326 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 6,59 minutos.

Preparación 36

6-Ciclopropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se disolvió naftaleno (1,0 g, 7,85 mmol) en THF (7,5 ml) bajo nitrógeno y se añadió litio metal recientemente cortado (54 mg, 7,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución verde oscuro de naftalenuro de litio. Esta solución se enfrió a –78 °C, después se añadió 1-metil-6-(1-fenilsulfanil-ciclopropoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (170 mg, 0,53 mmol) en THF a lo largo de 1 minuto. La reacción se agitó durante 17 minutos y después se añadieron agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico reunido se secó ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30 %/hexano para dar el compuesto del epígrafe (42 mg, 36 % de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,72-0,75 (4H, m), 2,58-2,62 (2H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,66-3,70 (1H, m), 6,82-6,92 (3H, m). m/z ($APCI^+$) 218 (M+1).

358

00383

HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,713 minutos.

Preparación 37

6-Ciclopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído

Una solución de hexametilentetramina (58 mg, 0,42 mmol) en TFA (1,38 ml) se calentó a 70 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. Se añadió entonces a la anterior otra solución de 6-ciclopropoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (30 mg, 0,138 mmol) en TFA (0,69 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante toda la noche. Se enfrió después a temperatura ambiente, se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fracciones reunidas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo al 40 %/hexano para dar el compuesto del epígrafe como un sólido (13 mg, 37 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,84-0,87 (4H, m), 2,84-2,267 (2H, m), 2,94-2,98 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,80-3,85 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,39 (1H, s;), 10,33 (1H, s). m/z ($APCI^+$) 246 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,454 minutos.

Ejemplo 39

Dihidrocloruro de 6-ciclopropoxi-1-metil-7-[(2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 6-ciclopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-carbaldehído (12,5mg, 0,051 mmol) y 2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamina (13,5 mg, 0,077mmol) en tolueno seco (0,5 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (32,4 mg, 0,153 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se concentró y el residuo se cromatografió usando metanol al 5 %/cloruro de metileno para dar la base libre del compuesto del epígrafe (9 mg, 44 % de rendimiento). La sal dihidrocloruro se preparó usando HCl 1,0 M/Et_2O (45 µl) para dar el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (base libre, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86-0,89 (4H, m), 1,63-1,74 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,03-2,15 (1H, m), 2,21-2,23 (1H, m), 2,57-2,60 (2H, m), 2,76-2,82 (2H, m), 2,70-3,16 (2H, m), 3,29-3,32 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,51 (2H, d, J=13,8Hz), 3,63-3,66 (1H, m), 4,19 (1H, s), 6,65 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,19-7,35 (5H, m). m/z ($APCI^+$) 406 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,701 minutos.

Ejemplo 40

7-[[2R,S-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído (150 mg, 0,687mmol) y 2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamina (200 mg, 1,03 mmol) en tolueno seco (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (437 mg, 2,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cromatografió el residuo usando 2-10 % de metanol/cloruro de metileno para dar el compuesto del epígrafe (218 mg, 80 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,52-1,56 (1H, m), 1,62-1,69 1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,53-2,57 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 2,87-2,95 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,33-3,38 (1H, m), 3,40 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,46 (3H, s), 3,67 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,16 (1H, d, J=1,7 Hz), 6,49 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,96-7,01 (2H, m), 7,23-7,27 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 398 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 3,978 minutos. La sal dihidrocloruro se preparó usando HCl 1,0 M/Et_2O y se obtuvo como un sólido.

Ejemplo 41

6-Metoxi-1-metil-7-[1-(2-oxo-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin)-7-ilmetil-2-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

La reacción usada para la preparación de 7-[[2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona también dio el compuesto del epígrafe (82 mg, 19 % de rendimiento). m/z (APCI$^+$) 601 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 5,436 minutos.

Ejemplo 42

7-[[2S-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por separación por HPLC quiral preparativa de 7-[[2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (200 mg) se obtuvo el compuesto del epígrafe (72 mg). ^{1}H NMR (base libre, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48-1,59 (1H, m), 1,61-1,66 (1H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 2,10-2,14 (1H, m), 2,56-2,59 (2H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 2,84-2,86 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,41 (1H, d, J=14,1 Hz), 3,51 (3H, s), 3,65 (1H, d, J=14,1 Hz), 3,98 (1H, d), 6,51 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,97-7,01 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 398 (M+1). HPLC (gradiente de

solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,221 minutos.

Preparación 38

6-Etoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se añadió *t*-butóxido de potasio 1,0 M/THF (5,65 ml, 5,65 mmol) a 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (200 mg, 1,13 mmol) seguido por la adición de yoduro de etilo (452 µl, 5,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 45 °C durante toda una noche. Se separaron las sales por filtración, se lavaron con acetato de etilo y los filtrados reunidos se concentraron hasta un residuo. Éste se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 1:1 para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (76 mg, 33% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, t, J=6,9 Hz), 2,58 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,96 (2H, q, J=7,0 Hz), 6,71 (2H, m), 6,84 (1H, d, J=8,7 Hz). m/z (APCI$^+$) 206 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,453 minutos.

Preparación 39

6-Etoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 6-ciclopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,65 (2H, m), 2,93 (2H, m), 3,36 3H, s), 4,14 (2H, q, 7,1 Hz), 6,81 (1H, s), 7,42 (1H, s), 10,45 (1H, s). m/z (APCI$^+$) 233,9 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,167 minutos.

Ejemplo 43

Dihidrocloruro de 6-etoxi-1-metil-[(2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 6-etoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído (90 mg, 0,386 mmol) y 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (102 mg, 0,579 mmol) en tolueno seco (3,86 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió después triacetoxiborohidruro de sodio (245 mg, 1,158 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante toda una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatografió usando metanol 5-10 %/cloruro de metileno para dar la base libre del compuesto del epígrafe como una goma viscosa (122 mg, 81 % de rendimiento). El compuesto del epígrafe se obtuvo usando HCl 1,0 M/Et_2O (620 µl) y

filtrando el precipitado. ^{1}H NMR (base libre, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (3H, t, 7,0 Hz), 1,42-1,45 (1H, m), 1,88-1,95 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,53 (2H, m), 2,76 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,27 (1H, m), 3,37 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,58 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,67 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,82 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,46 (1H, s), 6,57 (1H, s), 7,18-7,28 (5H, m). m/z (APCI$^+$) 394 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 4,436 min.

Ejemplo 44

Dihidrocloruro de 6-hidroxi-1-metil-[(2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 6-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carbaldehído (200 mg, 0,976 mmol) y 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (258 mg, 1,46 mmol) en tolueno seco (9,0 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió después triacetoxiborohidruro de sodio (620 mg, 2,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con bicarbonato de sodio diluido. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida hasta un aceite. Por adición de 1,95 ml de HCl 1,0 M/Et_2O se obtuvo un sólido oscuro que se cristalizó en isopropanol/éter isopropílico para dar el compuesto del epígrafe como cristales amarillos (270 mg, 63 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,97-2,01 (1H, m), 2,28-2,32 (1H, m), 2,45-2,48 (1H, m), 2,49-2,52 (1H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,86 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,03 (1H, bs), 4,12 (1H, d, J=13,1 Hz), 5,01 (1H, bs), 6,82 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,53-7,55 (3H, m), 7,69-7,70 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 366 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 3,008 min.

Ejemplo 45

Dihidrocloruro de 7-[[2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamino]-metil]-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído (115 mg, 0,561 mmol) y 2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamina (163 mg, 0,841 mmol) en tolueno seco (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (357mg, 1,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatografió usando metanol 5-15 %/cloruro de metileno para dar la base libre del compuesto del epígrafe (120 mg, 56 % de rendimiento). El

compuesto del epígrafe se preparó usando HCl 1,0 M/Et_2O y se obtuvo como un sólido de color blanco sucio. ^1H NMR (base libre, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50-1,54 (1H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 2,07-2,11 (1H, m), 2,52 (2H, m), 2,84 (2H, m), 2,91 (2H, m), 3,30 (1H, d, J=14,1 Hz), 3,37 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,58 (1H, d, J=14,1 Hz), 4,12 (1H, d, J=1,5 Hz), 6,47 (1H, s), 6,64 (1H, s), 6,96-7,01 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 384 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 3,592 min.

Preparación 40

7-Yodo-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se añadió trifluoroacetato de plata (2,32 g, 10,48 mmol) a una solución de 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 5,24 mmol) en cloruro de metileno seco (100 ml) seguido por la adición gota a gota de una solución de yodo (1,33 g, 10,48 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y las sales de yoduro de plata precipitadas se separaron por filtración. Se concentró el filtrado hasta un residuo que se cromatografió usando acetato de etilo 50 %/ hexano para dar el compuesto del epígrafe (795 mg, 48 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,57-2,61 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,62 (1H, s), 7,31 (1H, s). m/z (APCI$^+$) 318 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 4,959 min.

Preparación 41

(3R, S-5R, S-6S)-3-(6-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-6-fenil-1-oxa-7-(*terc*-butoxicarbonil)-aza-espiro[4.5]decano

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (5R,S-6S)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4,5]dec-3-en-7-carboxílico (1,0 g, 3,17 mmol), 7-yodo-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (2,51 g, 7,93 mmol), cloruro de tetra-*n*-butilamonio (0,88 g, 3,17mmol), cloruro de litio (14 mg, 0,032 mmol) y formiato de potasio (0,81 g, 9,61 mmol) en dimetilformamida (40 ml) se desgasificó y se mantuvo bajo nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (80 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se desgasificó y se agitó a 60 °C durante 15 horas, después se añadieron adicionalmente 7-yodo-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,5 g, 1,58 mmol), formiato de potasio (0,4 g, 4,8 mmol) y acetato de paladio (40 mg, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante toda una noche, se enfrió y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y el disol-

vente se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 35 %/hexano para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (580 mg, 36 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 1,65 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,85 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,59 (2H, m), 2,70 (1H, m), 2,82 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,78 (3H m), 3,83-3,85 (2H, m), 3,86 (1H, m), 4,26 (1H, m), 5,34 (1H, s), 6,66 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,22 (1H, m), 7,23-7,32 (2H, m), 7,57-7,60 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 507,5 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 7,414 min.

Ejemplo 46

Hidrocloruro de (3R, S-6S, 5R,S)-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,230 ml) a una solución en agitación, enfriada (0 °C) de (3R,S-5R,S-6S)-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-6-fenil-1-oxa-7-(*terc*-butoxicarbonil)-aza-espiro[4,5]decano (45 mg, 0,89 mmol) en diclorometano (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se vertió la mezcla sobre agua (10 ml), se ajustó el pH a 10,0 con hidróxido de sodio acuoso (4 M) y se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se redisolvió en acetato de etilo y se trató con HCl 1,0 M/éter (0,09 ml). Resuspendiendo el residuo en isopropanol y filtrando el mismo se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido (19 mg, 49 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,58 (2H, m), 2,62 (1H, m), 2,80 (2H, m), 2,82 (1H, m), 3,20-3,23 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,52 (1H, s), 3,61 (3H, s), 3,70 (1H, m), 3,90 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,56 (1H, s), 7,28-7,34 (3H, m), 7,45-7,47 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 407 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 4,170 min.

Ejemplo 47

Dihidrocloruro de S,S-7-[(1-dimetilaminoacetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se reunieron 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) con 26 mg de ácido N,N-dimetilamino-acético (0,25 mmol) en 670 μl de CH_2Cl_2 bajo nitrógeno. Se añadieron 139 μl de trietil-amina (1,00 mmol) seguido por 59 mg de cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0,25 mmol). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante toda la no-

che. Se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 y se sometió a reparto con H_2O. La capa acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2. Las fracciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo amarillo se purificó en primer lugar por cromatografía sobre un Biotage Flash 12, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1, después por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con un gradiente de 95:5 a 85:15 de CH_2Cl_2/ CH_3OH para dar 64 mg del compuesto del epígrafe (55 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65 (1H, m), 1,92 (3H, m), 2,23 (6H, s), 2,58 (2H, t, J=7,24 Hz), 2,82 (2H, t, J=7,24 Hz), 2,93 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,17 (2H, d, J=4,2 Hz), 3,27 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,64 (1H, d, J=15,76 Hz), 3,77 (2H, m), 5,98 (1H, d, J=5,8 Hz), 6,75 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,27 (3H, m), 7,54 (2H, d, J=7,3 Hz). M/z (APCI$^+$) 465 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 3,080.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 48

Dihidrocloruro de S,S-6-metoxi-1-metil-7-{[2-fenil-1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se reunieron 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) con 43 mg de ácido 2-piridilacético (0,25 mmol) en 670 µl de CH_2Cl_2. Se añadieron 139 µl de trietilamina (1,00 mmol) seguido por 59 mg de cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0,25 mmol). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se sometió a reparto con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las fracciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 para dar 50 mg del compuesto del epígrafe (40 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ m), 1,86 (3H, m), 2,54 (2H, t, J=8,05 Hz), 2,82 (2H, t, J=8,05 Hz), 2,97 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,77 (3H, m), 3,89 (1H, d, J=15,31 Hz), 3,96 (1H, d, J=15,31Hz), 6,02 (1H, d, J=5,8 Hz), 6,73 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,32 (5H, m), 7,56 (2H, m), 7,72 (1H, m), 8,43 (1H, m). M/z (APCI$^+$) 499,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,008.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 49

Dihidrocloruro de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-3-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se reunieron 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) con 43 mg de ácido 3-piridilacético (0,25 mmol) en 670 µl de CH_2Cl_2. Se añadieron 139 µl de trietilamina (1,00 mmol) seguido por 59 mg de cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0,25 mmol). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se sometió a reparto con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las fracciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 para dar 66 mg del compuesto del epígrafe (53 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ m), 1,97 (3H, m), 2,53 (2H, t, J=7,68 Hz), 2,82 (2H, t, J=7,68 Hz), 2,99 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,64 (1H, d, J=14,11 Hz), 3,81 (4H, m), 6,01 (1H, d, J=5,60 Hz), 6,73 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,32 (5H, m), 7,53 (2H, m), 8,37 (2H, m). M/z (APCI$^+$) 499,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 3,690.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 50

Dihidrocloruro de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se reunieron 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) con 43 mg de ácido 4-piridilacético (0,25 mmol) en 670 µl de CH_2Cl_2. Se añadieron 139 µl de trietilamina (1,00 mmol) seguido por 59 mg de cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0,25 mmol). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se sometió a reparto con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las fracciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 para dar 51 mg del compuesto del epígrafe (41 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,51 (1H, m), 1,88 (3H, m), 2,54 (2H, t, J=7,89 Hz), 2,83 (2H, t, J=7,89 Hz), 2,97 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,77 (5H, m), 6,01 (1H, d, J=5,81 Hz), 6,74

(1H, s), 6,96 (1H, s), 7,18 (2H, m), 7,32 (3H, m), 7,53 (2H, d), 8,40 (2H, d). M/z ($APCI^+$) 499,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 3,589.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 51

Dihidrocloruro de S,S-7-{[1-(imidazol-1-il-acetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se reunieron 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) con 31 mg de ácido imidazol-1-il-acético (0,25 mmol) en 670 µl de CH_2Cl_2. Se añadieron 139 µl de trietilamina (NEt_3) (1,00 mmol) seguido por 59 mg de cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0,25 mmol). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se sometió a reparto con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 para dar 85 mg del compuesto del epígrafe (70 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,70 (1H, m), 1,96 (3H, m), 2,52 (2H, t, J=7,66 Hz), 2,82 (2H, t, J=7,66 Hz), 2,99 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,25 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,61 (3H, m), 4,96 (1H, d, J=16,94 Hz), 5,07 (1H, d, J=16,94 Hz), 5,92 (1H, d, J=5,6 Hz), 6,75 (1H, s), 6,93 (2H, d, J=3,9 Hz), 7,00 (1H, s), 7,34 (3H, m), 7,51 (3H, m). M/z ($APCI^+$) 488,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 2,898.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Éster metílico del ácido imidazol-1-il-acético

Bajo nitrógeno, se reunieron 1,0 g de imidazol (14,7 mmol) con 824 mg de hidróxido de potasio (14,7 mmol), 2,0 g de carbonato de potasio (14,7 mmol) y 82 mg de cloruro de benciltrietilamonio (7,34 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2. Se añadieron 695 µl de metilbromoacetato. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separaron por filtración los sólidos, se lavaron con CH_2Cl_2, y se evaporó el filtrado a presión reducida para obtener un aceite incoloro. El producto se purificó por cromatografía rápida sobre Biotage Flash 40 (Eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5), dando 300 mg de un sólido blanco (27 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,75 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,64 (1H, s).

Ácido imidazol-1-il-acético

Bajo nitrógeno, se mantuvieron a reflujo 300 mg de éster metílico del ácido imidazol-1-il-acético en 12 ml de H_2O durante 6 horas. Se evaporó en vacío después de enfriamiento para obtener 240 mg de sólido blanco (97 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,79 (2H, s), 7,41 (1H, s), 7,48 (1H, s), 8,70 (1H, s).

Ejemplo 52

Dihidrocloruro de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se reunieron 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) con 30 mg de 3-(clorometil)[1,2,4]oxadiazol (0,25 mmol), 105 µl de diisopropilamina y 2 ml de acetonitrilo y se agitó durante toda la noche. Se separó el disolvente en vacío y el residuo se sometió a reparto dos veces entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. La goma amarilla se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 para dar 73 mg del producto (63 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,49 (1H, m), 2,03 (2H, m), 2,30 (1H, m), 2:52 (2H, m), 2,67 (1H, s), 2,80 (2H, m), 3,08 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,20 (3H, s), 3,33 (3H, m), 3,44 (3H, s), 3,59 (1H, d, J=13,7 Hz), 3,63 (1H, d, J=2,9 Hz), 3,81 (1H, d, J=14,7), 6,62 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,27 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,33 (2H, m), 7,41 (2H, d, J=6,9 Hz), 9,10 (1H, s). M/z ($APCI^+$) 462,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,461.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_2OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 53

Dihidrocloruro de S,S-6-metoxi-7-{[1-(2-metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se disolvieron 23,5 µl de 2-bromoetil-metil-éter (0,25 mmol) en 2 ml de acetonitrilo. Se añadieron 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) y 105 µl de diisopropilamina. Se agitó la reacción durante 2 días. Se separó el disolvente en vacío, se sometió a reparto el residuo dos veces entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH/ trietilamina 9:1, 1 %, después por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH/ trietilamina 9:1, 0,1 % para

dar 26 mg de producto (24 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,54 (2H, m), 2,02 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,51 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,79 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,23 (1H, m), 3,38 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,64 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,63 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,29 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 438,3 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 4,720.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 54

Dihidrocloruro de S,S-7-[[1-(2,3-dihidroxi-propil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se disolvieron 21,9 μl de 3-bromo-1,2-propanodiol (0,25 mmol) en 2 ml de acetonitrilo. Se añadieron 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) y 105 μl de diisopropilamina, 95 mg de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) y 105 μl de diisopropilamina. Se agitó la reacción durante 2 días. Se separó el disolvente en vacío, se sometió a reparto el residuo dos veces entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH/ trietilamina 9:1, 0,1 %, después por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH/ trietilamina 9:1, 0,05 % para dar 19 mg de producto (17 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,52 (1H, m), 1,79 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,51 (2H, m), 2,61 (2H, m), 2,80 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,20 (3H, s), 3,31 (6H, m), 3,35 (3H, s), 3,68 (1H, d, J=13,1 Hz), 3,85 (1H, m), 6,64 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,30 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 454,2 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 3,608.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 55

Dihidrocloruro de S,S-7-[[1-(2-dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se disolvieron 36 mg de cloruro de 2-(N,N-dimetilamino)-etilo (0,25 mmol) con 95 mg de S,S-6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,25 mmol) y 105 μl de diisopropilamina en 2 ml de acetonitrilo. Se agitó la

reacción durante 2 días. Se separó el disolvente en vacío, se sometió a reparto el residuo dos veces entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía rápida sobre gel de sílice de 230-400 Å de malla, eluyendo con gradiente de CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1 a CH_3OH/trietilamina 8:2, para dar 24 mg de producto (21 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,51 (2H, m), 2,02 (3H, m), 2,10 (6H, s), 2,17 (1H, m), 2,50 (4H, m), 2,64 (2H, m), 2,81 (2H, t, J=7,68 Hz), 3,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,36 (1H, d, J=13,5 Hz), 3,44 (3H, s), 3,4,4 (1H, m), 3,62 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,63 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,30 (5H, m). M/z ($APCI^+$) 451,3 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 3,346.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 56

Dihidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se disolvieron 441 mg de éster bencílico del ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico (0,82 mmol) en 40 ml de EtOH. Se añadieron 55 mg de paladio al 10 % sobre carbono y se puso en un agitador Parr durante 4,25 horas bajo 20,4 kg de hidrógeno. Se filtró sobre celita, se lavó el catalizador varias veces con EtOH y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó sobre Biotage Flash 40, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 96:4 para dar 222 mg del producto racémico (69 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,60 (3H, m), 2,82 (2H, t, J=7,47 Hz), 2,95 (1H, d, J=3,11 Hz), 3,26 (3H, s), 3,49 (1H, d, J=7,68 Hz), 3,54 (3H, s), 3,73 (1H, d, J=13,1 Hz), 4,05 (1H, m), 4,33 (1H, d, J=4,6 Hz), 6,56 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,38 (5H, m). M/z ($APCI^+$) 406,2 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,200.

Se separaron los enantiómeros por HPLC quiral preparativa (hexano/EtOH/dietilamina 80/20/0,025 %, 75 ml/min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) para dar el enantiómero S,S a un tiempo de retención de 6,512 min y el enantiómero R,R a un tiempo de retención de 12,078 min.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Preparación 42

Ester bencílico del ácido 3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico

Bajo nitrógeno, se reunieron 606 mg de éster bencílico del ácido 3-amino-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico (1,80 mmol) con 395 mg de 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído (1,80 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 1,15 g de triacetoxiborohidruro de sodio (5,40 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó tres veces con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre Biotage Flash 40, eluyendo en primer lugar con EtOAc/hexano 1:1, después con EtOAc para dar 323 mg de producto (33 %). Se aisló otro lote (241 mg, 25 %) después de una segunda cromatografía. M/z (APCI$^+$) 539,9 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 8,367.

Ejemplo 57

Dihidrocloruro de 6-metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se disolvieron 326 mg de éster fenílico del ácido 3-[(6-metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil)-amino]-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico (0,59 mmol) en 32 ml de EtOH. Se añadieron 32 mg de paladio al 10 % sobre carbono y se puso en un agitador Parr durante 4,25 horas bajo 17,7 kg de hidrógeno. Se filtró sobre celita, se lavó el catalizador varias veces con EtOH y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 para dar 150 mg del producto racémico (61 %).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (6H, s), 1,32 (3H, m), 1,68 (1H, m), 1,92 (2H, m), 2,62 (1H, m), 2,88(1H, m), 3,16 (3H, s), 3,54 (1H, d, J=13,53 Hz), 3,56 (3H, s), 3,7~ (1H, d, J=13,52 Hz), 4,04 (1H, m), 4,29 (1H, d, J=4,6 Hz), 6,27 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,27 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 420,4 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,522.

Se separaron los enantiómeros por HPLC quiral preparativa (hexano/ isopropanol/dietilamina 85/15/0,025 %, 80 ml/min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) para dar el enantiómero S,S a un tiempo de retención de 9,358 minutos y el enantiómero R,R a un tiempo de retención de 13,946 minutos.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida,

Preparación 43

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

En un matraz secado a la llama, bajo nitrógeno, se mezclaron 490 mg de hidruro de sodio al 60 % (12,26 mmol) tres veces con hexano, y se retiró el hexano con una jeringa. Se añadieron 6,25 ml de N,N-dimetilformamida, seguido por 500 mg de 6-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió en un baño de hielo-H_2O y se añadieron gota a gota 763 µl de yoduro de metilo (12,26 mmol). Después de 10 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Se enfrió en un baño de hielo-H_2O y se añadieron gota a gota 20 ml de H_2O. Se extrajo tres veces con EtOAc/tolueno 2:1. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con tiosulfato de sodio, H_2O y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se separó el disolvente en vacío hasta un aceite rojo crudo. Se purificó sobre Biotage Flash 40, eluyendo con hexano/EtOAc 4:1 para dar 285 mg de un sólido blanco (45 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (6H, s), 3,16 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,41 (1H, d, J=2,28 Hz), 6,53 (1H,m), 7,06 (1H, d, J=8,1 Hz). M/z (APCI$^+$) 206,0 (M+1).

Preparación 44

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-carbaldehído

Bajo nitrógeno, se reunieron 282 mg de 6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,37 mmol) con 10 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió en un baño de hielo-H_2O. Se añadieron gota a gota 4,1 ml de tetracloruro de titanio 1,0 M en CH_2Cl_2 (4,1 mmol). Se agitó en frío durante 1,5 horas. Se añadieron 186 µl de α,α-diclorometil-metil-éter (2,06 mmol) y se agitó en frío durante 15 minutos, después a temperatura ambiente toda la noche. Se vertió sobre hielo-H_2O, se sometió a reparto tres veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos reunidos se extrajeron con salmuera, $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se separó el disolvente en vacío hasta obtener 289 mg de sólido verde (91 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (6H, s), 3,25 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,42 (1H, s), 7,68 (1H, s), 10,35 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 234,0 (M+1).

Preparación 45

Éster fenílico del ácido 3-[(6-metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil)-amino]-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico

Bajo nitrógeno, se reunieron 288 mg de éster bencílico del ácido 3-amino-2-fenil-hexahidrociclopenta[b]pirrol-1-carboxílico (0,86 mmol) con 200 mg de 6-metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (0,86 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitaron durante 10 minutos. Se añadieron 545 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (2,57 mmol) y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eva-

poró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con EtOAc/hexano 1:1 para dar 336 mg de producto (71 %). M/z (APCI$^+$) 554,2 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 6,531.

Ejemplo 58

Dihidrocloruro de S,S-6-etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Bajo nitrógeno, se reunieron 50 mg de S,S-2-fenil-piperidin-3-ilamina (0,20 mmol) en 1,5 ml de CH_2Cl_2 y 0,5 ml de DMF. Se añadieron 49 mg de 6-etoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (0,20 mmol) y se agitó durante 45 minutos. Se añadieron 127 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (0,60 mmol) y se mezcló durante 40 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con $NaHCO_3$ saturado, se secó ($MgSO_4$) y se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía rápida sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 y después con CH_2Cl_2/CH_3OH 85:15 para dar 40 mg del producto (49 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,08 (3H, t, J=7,05 Hz), 1,26 (6H, d, J=8,3 Hz), 1,43 (1H, d, J=13,28 Hz), 1,73 (9 H, m), 1,87 (1H,m), 2,22 (1H, d, J=13,49 Hz), 2,78 (1H, m), 2,86 (1H, d, J=2,49 Hz), 3,17 (3H, s), 3,21 (1H, m), 3,36 (1H, d, J=13,07 Hz), 3,65 (1H, d, J=13,28 Hz), 3,77 (2H, m), 3,94 {1H, d, J=2,07 Hz), 6,50 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,25 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 408,3 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,514.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 59

Dihidrocloruro de 6-etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se disolvieron 279 mg de éster fenílico del ácido 3-[(6-etoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil)-amino]-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico (0,49 mmol) en 28 ml de EtOH. Se añadieron 28 mg de paladio al 10 % sobre carbono y se puso en un agitador Parr bajo 23,6 kg de hidrógeno durante toda la noche. Se filtró sobre celita, se lavó el catalizador varias veces con EtOH y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5, después con CH_2Cl_2/CH_3OH 90:10 para dar 92 mg del producto racémico (43 %).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (3H, t, J=6,85 Hz), 1,29 (1H, m),

1,45 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,68 (1H, q, J=8,1 Hz), 2,89 (1H, q, J=4,4 Hz), 3,17 (3H, s), 3,53 (1H, d, J=13,7 Hz), 3,83 (3H, m), 4,07 (1H, q, J=7,9 Hz), 4,30 (1H, d, J=4,4 Hz), 6,29 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,28 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 434,3 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 5,172.

Se separaron los enantiómeros por HPLC quiral preparativa (hexano/isopropanol/dietilamina 90/10/0,025 %, 45 ml/min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) para dar el enantiómero S,S a un tiempo de retención de 12,915 minutos y el enantiómero R,R a un tiempo de retención de 15,159 minutos.

Las sales dihidrocloruro se prepararon disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Preparación 46:

6-Hidroxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Bajo nitrógeno, se reunieron 2,05 g de 6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (10,0 mmol) con 28 ml de CH_2Cl_2. Se añadieron gota a gota 22 ml de tribromuro de boro 1,0 M en CH_2Cl_2 a lo largo de 10 minutos. Se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se vertió sobre hielo-H_2O y se filtró para dar 2,32 g de sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,25 (6H, s), 3,13 (3H, s), 6,42 (1H, d, J=2,08 Hz), 6,45 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz). M/z (APCI$^+$) 192,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 3,282.

Preparación 47

6-Etoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Bajo nitrógeno, se reunieron 1,16 g de 6-hidroxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (5,0 mmol) con 10 ml de THF. Se añadieron 2,8 g de *t*-butóxido de potasio (25,0 mmol) y se agitó durante 45 minutos. Se añadieron 2,0 ml de yoduro de etilo (25,0 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo tres veces con H_2O, los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 884 mg de un sólido amarillo (78 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (6H, s), 1,41 (3H, t, J=7,05 Hz), 3,17 (3H, s), 4,04 (2H, q, J=7,06 Hz), 6,43 (1H, d, J=2,07 Hz), 6,54 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (1H, d, J=8,3 Hz). M/z (APCI$^+$) 220,2 (M+1). HPLC ((gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 5,220.

Preparación 48

6-Etoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-carbaldehído

Bajo nitrógeno, se añadieron 3,5 ml de ácido trifluoroacético a 859 mg de hexametilentetramina (6,13 mmol) y se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 1 hora. Se añadieron 448 mg de 6-etoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona disueltos en 1,0 ml de ácido trifluoroacético. Se calentó a 70 °C durante 4 horas y después a 50 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 4,0 ml de H_2O y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se evaporaron en vacío y se purificaron por cromatografía sobre Biotage Flash 40, eluyendo con hexano/EtOAc 2 1 para dar 335 mg de un sólido verde (66 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (6H, s), 1,50 (3H, t, J=7,0 5Hz), 3,24 (3H, s), 4,19 (2H, q, J=7,06 Hz), 6,40 (1H, s), 7,68 (1H, s), 10,37 (1H, s). M/z ($APCI^+$) 248,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 4,815.

Preparación 49

Éster fenílico del ácido 3-[(6-etoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil)-amino]-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico

Bajo nitrógeno, se reunieron 202 mg de éster bencílico del ácido 3-amino-2-fenil-hexahidrociclopenta[b]pirrol-1-carboxílico (0,60 mmol) con 148 mg de 6-etoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (0,60 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 45 minutos. Se añadieron 381 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (1,80 mmol) y se agitó durante 40 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con EtOAc/hexano 1:2 para dar 279 mg del producto (82 %). M/z ($APCI^+$) 568,3 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 7,058.

Ejemplo 60

Dihidrocloruro de S,S-6-isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Bajo nitrógeno, se disolvieron 50 mg de S,S-2-fenil-piperidin-3-ilamina (0,20 mmol) en 1,5 ml de CH_2Cl_2 y 0,5 ml de DMF. Se añadieron 52 mg de 6-isopropoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (0,20 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadieron 127 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (0,60 mmol) y se mezcló durante toda la noche. Se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con $NaHCO_3$ saturado, se

secó ($MgSO_4$) y se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1, después con CH_2Cl_2/CH_3OH 8:2 y finalmente con CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1 para dar 40 mg de producto (49 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (6H, d,d, J=6,02 Hz), 1,24 (6H, d, J=3,11 Hz), 1,42 (1H, m), 1,80 (2H, m), 2,22 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,17 (1H, m), 3,34 (1H, d, J=12,66 Hz), 3,54 (1H, d, J=12,87 Hz), 3,93 (1H, d, J=2,08 Hz), 4,64 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,26 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 422,4 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 5,053.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Ejemplo 61

Dihidrocloruro de 6-isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se disolvieron 307 mg de éster fenílico del ácido 3-[(6-isopropoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil)-amino]-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico (0,53 mmol) en 30 ml de EtOH. Se añadieron 30 mg de paladio al 10 % sobre carbono y se puso en un agitador Parr bajo 19,0 kg de hidrógeno durante toda la noche. Se filtró sobre celita, se lavó el catalizador varias veces con EtOH y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5, después con CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1 para dar 148 mg del producto racémico (63 %).^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (6H, d,d, J=19,5 Hz), 1,28 (6H, s), 1,36 (1H, m), 1,82 (5H, m), 2,63 (1H, q, J=8,1 Hz), 2,90 (1H, d, J=4,57 Hz), 3,13 (3H, s), 3,49 (1H, d, J=13,29 Hz), 3,71 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,03 (1H, m), 4,25 (1H, d, J=4,57 Hz), 4,37 (1H, m), 6,27 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,30 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 448,2 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 5,426.

Se separaron los enantiómeros por HPLC quiral preparativa (hexano/isopropanol/dietilamina 90/10/0,05 %, 100 ml/min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) para dar el enantiómero S,S a un tiempo de retención de 8,832 minutos y el enantiómero R,R a un tiempo de retención de 12,583 minutos.

Las sales dihidrocloruro se prepararon disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Preparación 50

6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Bajo nitrógeno, se reunieron 1,16 g de 6-hidroxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (5,0 mmol) con 10 ml de THF. Se añadieron 2,8 g de *t*-butóxido de potasio (25,0 mmol) y se agitó durante 45 minutos. Se añadieron 2,5 ml de 2-yodopropano (25,0 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se extrajo con H_2O, se secaron ($MgSO_4$) los extractos orgánicos reunidos y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía rápida sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con hexano/EtOAc 3:1 para dar 490 mg de sólido amarillo (42 %).^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,34 (12H, m), 3,17 (3H, s), 4,54 (1H; m), 6,41 (1H, d, J=2,28 Hz), 6,53 (1H, d, J=8,1Hz), 7,05 (1H, d, J=8,1 Hz). M/z (APCI$^+$) 234,2 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 5,648.

Preparación 51

6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-carbaldehído

Bajo nitrógeno, se añadieron 3,5 ml de ácido trifluoroacético a 880 mg de hexametilentetramina (6,30 mmol) y se calentó en un baño de arena a 70 °C durante 1 hora. Se añadieron 490 mg de 6-isopropoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona disueltos en 1,5 ml de ácido trifluoroacético. Se calentó a 70 °C durante 1 hora y después a 50 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 4,5 ml de H_2O y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se evaporaron en vacío y se purificaron por cromatografía sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con hexano/EtOAc 2:1 para dar 241 mg de un sólido verde (49 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (6H, s), 1,41 (6H, d, J=6,22 Hz), 3,21 (3H, s), 4,68 (1H, m), 6,38 (1H, s), 7,66 (1H, s), 10,33 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 262,2 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 5,050.

Preparación 52

Éster fenílico del ácido 3-[(6-isopropoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilmetil)-amino]-2-fenil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxílico

Bajo nitrógeno, se reunieron 202 mg de éster bencílico del ácido 3-amino-2-fenil-hexahidrociclopenta[b]pirrol-1-carboxílico (0,60 mmol) con 157 mg de 6-isopropoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (0,60 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 1 hora. Se añadieron 381 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (1,80 mmol) y se agitó durante 1 semana. Se sometió a reparto entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión redu-

cida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 975/25 para dar 312 mg de producto (89 %). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 7,476.

Ejemplo 62

Dihidrocloruro de S,S-7-isopropoxi-1-metil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Bajo nitrógeno, se reunieron 50 mg de S,S-2-fenil-piperidin-3-ilamina (0,20 mmol) con 49 mg de 7-isopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbaldehído (0,20 mmol) en 1,5 ml de CH_2Cl_2 y 0,5 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 127 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (0,60 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 y se extrajo dos veces con $NaHCO_3$ saturado, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo sobre un Biotage Flash 40, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1 para dar 39 mg de producto (48 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (6H, d,d, J=8,10 Hz), 1,42 (1H, m), 1,78 (2H, m), 2,19 (1H, m), 2,53 (2H, m), 2,74 (3H, m), 2,88 (1H, d, J=2,7 Hz), 3,16 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,32 (1H, d, J=13,08 Hz), 3,50 (1H, d, J=13,08 Hz), 3,92 (1H, d, J=2,3 Hz), 4,40 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,25 (5H, m). M/z ($APCI^+$) 408,6 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,147.

La sal dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto en CH_3OH, añadiendo 1 ml de HCl 1,0 M en Et_2O, y evaporando a presión reducida.

Preparación 53

3-Cloro-N-(3-metoxi-fenil)-propionamida

Bajo nitrógeno, se añadieron 4,5 ml de *m*-anisidina (0,04 mol) a una mezcla en vigorosa agitación de 25 ml de CH_2Cl_2 y 25 ml de $NaHCO_3$ saturado. Se añadieron gota a gota 3,82 ml de cloruro de 3-cloropropionilo durante 15 minutos, a una velocidad que evite el reflujo. Se agitó durante 15 minutos una vez que se hubo completado la adición, se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2, se secaron ($MgSO_4$) los extractos orgánicos reunidos, y se separó el disolvente por evaporación a presión reducida para obtener 7,93 g de sólido ocre (93 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,78 (2H, t, J=6,23 Hz), 3,77 (3H, s), 3,85 (2H, t, J=6,44 Hz), 6,65 (1H, d,d, J=8,30 Hz), 6,94 (1H, d, J=7,89 Hz), 7,21 (3H,m). M/z ($APCI^+$) 215,9, 213,9 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,131.

385
60353 378

Preparación 54

7-Hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Bajo nitrógeno con una salida al exterior de la campana de gases, se añadieron 12,37 g de cloruro de aluminio en polvo (0,093 mol) a 7,93 g de 3-cloro-N-(3-metoxi-fenil)-propionamida (0,037 mol). Se colocaron en un baño de arena precalentado a 160 °C, y se calentaron durante 4 horas, elevando la temperatura del baño hasta 200 °C, hasta que no se observó más HCl. Se enfrió a temperatura ambiente, enfriando en baño de hielo y añadiendo cuidadosamente hielo-H_2O. Se extrajo tres veces con EtOAc, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. Se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice de malla 230-400 Å, eluyendo con EtOAc/hexano para obtener 3,3 g de sólido beige (55 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,60 (2H, q, J=6,23 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,85 Hz), 6,23 (1H, d, J=2,49 Hz), 6,44 (1H,q, J=2,49 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,09 Hz). M/z (APCI$^+$) 163,7 (M+1).

Preparación 55

6-Metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Bajo nitrógeno, se reunieron 3,2 g de 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,0196 mmol) con 25 ml de THF. Se añadieron 5,1 de *t*-butóxido de potasio (0,0451 mmol) y se agitó durante 1,25 horas. Se añadieron 4,3 ml de sulfato de dimetilo (0,0451 mmol) seguido por 10 ml de THF y se agitó durante toda la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se extrajo tres veces con H_2O, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre Biotage Flash 40, eluyendo con hexano/EtOAc 3:1 para obtener 1,7 g de sólido blanco (45 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,62 (2H, q, J=5,39 Hz), 2,83 (2H, q, J=6,85 Hz), 3,32 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,53 (1H, d, J=2,49 Hz), 6,54 (1H, d, J=1,87 Hz), 7,05 (1H, d, J=7,68 Hz). M/z (APCI$^+$) 192,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,068.

Preparación 56

7-Hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Bajo nitrógeno, se reunieron 1,3 g de 7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (6,8 mmol) con 18 ml de CH_2Cl_2. Se añadieron gota a gota 15 ml de tribromuro de boro 1,0 M en CH_2Cl_2 (15,0 mmol) a lo largo de 3 minutos. Se agitó la reacción durante 5 horas, se vertió sobre hielo-H_2O, se mezcló durante 15 minutos y se filtró, 818 mg de sólido de color blanco sucio (68 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,56 (2H, t, J=7,88 Hz), 2,78 (2H, t, J=6,85 Hz), 3,29 (3H, s), 6,45 (1H, d, J=8,09 Hz), 6,54 (1H, d, J=2,07 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,09 Hz). M/z (APCI$^+$) 178,0 (M+1). HPLC (gradiente de

379 386

00334

solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 2,826.

Preparación 57

7-Isopropoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Bajo nitrógeno, se reunieron 818 mg de 7-hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (4,62 mmol) con 7 ml de THF. Se añadieron 2,59 g de *t*-butóxido de potasio (23,1 mmol) y se agitó la suspensión espesa durante 1 hora. Se añadieron 2,3 ml de 2-yodopropano (23,1 mmol) y se agitó durante 9 días. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se extrajo tres veces con H_2O, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre Biotage Flash 40, eluyendo con hexano/EtOAc 3:1 para dar 408 mg de aceite incoloro (41 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (6H, d, J=6,02 Hz), 2,59 (2H, m), 2,79 (2H, m), 3,29 (3H, s), 4,51 (1H, m), 6,49 (1H, d, J=2,49 Hz), 6,51 (1H, d, J=1,87 Hz), 7,00 (1H, m). M/z (APCI$^+$) 220,2 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 5,044.

Preparación 58

7-Isopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbaldehído

Bajo nitrógeno, se añadieron 3,0 ml de ácido trifluoroacético a 771 mg de hexametilentetramina (5,50 mmol) y se calentó en un baño de arena a 70 °C durante 1 hora. Se añadieron 402 mg de 7-isopropoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona disueltos en 1,0 ml de ácido trifluoroacético. Se calentó a 70 °C durante 5 horas y después a 50 °C durante toda la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 3,6 ml de H_2O. Se sometió a reparto con EtOAc tres veces, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre Biotage Flash 40, eluyendo con EtOAc/hexano 1:1 para dar 169 mg de un sólido blanco (37 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (6H, d, J=6,02 Hz), 2,65 (2H, t, J=7,88 Hz), 2,86 (2H, t, J=6,85 Hz), 3,36 (3H, s), 4,66 (1H, m), 6,52 (1H, s), 7,62 (1H, s), 10,34 (1H,s). M/z (APCI$^+$) 248,1 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,802.

Preparación 59

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución en agitación enfriada con hielo de 6-metoxioxindol (433 mg, 2,6 mmol) en 12 ml de DMF seca, se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 117 mg, 2,92 mmol). La suspensión se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota a

la mezcla gris resultante yoduro de metilo (414 mg, 2,92 mmol) y se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se sofocó con 25 ml de agua. Se ajustó el pH de la solución con solución acuosa saturada de bicarbonato y se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4. Se filtró la mezcla y se concentró hasta un jarabe. Por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1:3) se obtuvieron 202 mg (51 %) del compuesto del epígrafe. Espectro de masas m/e M+H = 178.

Preparación 59A

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución en agitación enfriada con hielo de 6-metiloxindol (1,97 g, 12,1 mmol) en 60 ml de DMF seca, se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,97 g, 24,4 mmol). La suspensión se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota a la mezcla gris resultante 1,2-dibromoetano (3,34 g, 17,7 mmol) y se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se sofocó con 25 ml de agua. Se ajustó el pH de la solución con solución acuosa saturada de bicarbonato y se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavó con salmuera y los extractos se secaron con Na_2SO_4. Se filtró la mezcla y se concentró hasta un jarabe. Por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1:3) se obtuvieron 1,5 g (68 %) del compuesto del epígrafe. Espectro de masas m/e M+H = 204.

Preparación 60

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído

A una solución en agitación enfriada con hielo de 6-metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,41 g, 2,0 mmol) en 60 ml de CH_2Cl_2 se añadió $TiCl_4$ (20 ml de una solución 1 M en CH_2Cl_2, 20 mmol), seguido por α,α-diclorometil-metil-éter (0,91 ml, 10,1 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se sofocó con 20 ml de agua. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) y las porciones orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y agua, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para obtener 450 mg (98 %) del producto deseado como un sólido amarillo. Espectro de masas m/z 232 p+1.

Ejemplo 63

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 352 mg (2,00 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 455 mg (1,97 mmol) de 6-metoxi-1-

metil-3,3-espirociclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado como el hidrocloruro con un rendimiento global del 33 % (302 mg). Punto de fusión 244-246 °C. MS, APCI m/e 392 (p+1).

Preparación 61

5-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído

Por un procedimiento similar a las preparaciones 59, 59A y 60, empezando con 5-metoxioxindol, se obtuvieron 66 mg del material deseado. Espectro de masas, m/z 232 p+1.

Ejemplo 64

5-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1, 2 y 63: 389 mg (2,21 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 485 mg (2,1 mmol) de 5-metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado como el hidrocloruro con un rendimiento global del 67 % (200 mg). Punto de fusión 240 °C descompone. MS, APCI m/e 392 (p+1).

Preparación 62

5-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclobutano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído

Por un procedimiento similar a las preparaciones 59, 59A y 60, empezando con 5-metoxioxindol y 1,3-dibromopropano, se obtuvieron 570 mg del material deseado. Espectro de masas, m/z 246 p+1.

Ejemplo 65

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutano-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1, 2 y 63: 144 mg (0,82 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 183 mg (0,75 mmol) de 5-metoxi-1-metil-3,3-espirociclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado como el hidrocloruro (143 mg). Punto de fusión 285-288 °C descompone. MS, APCI m/e 406 (p+1).

Preparación 63

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopentil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído

Por un procedimiento similar a las preparaciones 59, 59A y 60, empezando con 5-metoxioxindol y 1,3-dibromobutano, se obtuvieron 215 mg del material deseado. Espectro de masas, m/z 260 p+1.

Ejemplo 66

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopentil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-

ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1, 2 y 63: 74 mg (0,42 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 109 mg (0,42 mmol) de 6-metoxi-1-metil-3,3-espirociclopentil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado como el hidrocloruro con un rendimiento global del 65 % (133 mg). Punto de fusión > 300 °C. MS, APCI m/e 420 (p+1).

Preparación 64

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclohexil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído

Por un procedimiento similar a las preparaciones 59, 59A y 60, empezando con 5-metoxioxindol y 1,3-dibromopentano, se obtuvieron 260 mg del material deseado. Espectro de masas, m/z 274 p+1.

Ejemplo 67

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclohexil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1, 2 y 63: 79 mg (0,45 mmol) de *cis*-(2S,3S)-3-amino, 2-fenilpiperidina y 125 mg (0,42 mmol) de 6-metoxi-1-metil-3,3-espirociclohexil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído se convirtieron en el producto arriba indicado como el hidrocloruro con un rendimiento global del 65 % (147 mg). Punto de fusión > 300 °C. MS, APCI m/e 434 (p+1).

Preparación 65

2-Fenil-3-hidroxipiridina.

En un matraz de 1 litro de fondo redondo equipado con una entrada de nitrógeno y un condensador se introdujeron 25 g (143,68 mmol) de 2-bromo-3-hidroxipiridina, 19,27 g (156 mmol) de ácido fenilborónico, 5 g (4,31 mmol) de tetrakistrifenilfosfina-paladio (0). Los contenidos se disolvieron en 300 ml de benceno y 100 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante un periodo de 18 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (4 X 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. Se recogió el residuo en cloroformo seguido por tratamiento con éter para obtener un precipitado sólido. Por filtración se obtuvieron 10,4 g (42 %) de 2-fenil-3-hidroxipiridina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,15 (m,1H) ppm. Espectro de masas APCI m/z 172 (p+1).

Preparación 66

Bromuro de 1-bencil-3-hidroxi-2-fenil-piridinio

En un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con una entrada de nitrógeno y un condensador se introdujeron 1,3 g (7,59 mmol) de 2-fenil-3-

hidroxipiridina, 3,25 g 2,26 ml (18,96 mmol) de bromuro de bencilo. Los contenidos se disolvieron en 30 ml de acetonitrilo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante un periodo de 18 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó en vacío. Se recogió el residuo en cloroformo seguido por tratamiento con éter para obtener un precipitado sólido. Por filtración se obtuvieron 2,09 g (81 %) de bromuro de 1-fenilmetil-2-fenil-3-hidroxipiridinio. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,70 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 5,60 (s, 2H) ppm. Espectro de masas APCI m/z 262.

Preparación 67

6-Bencenosulfonil-8-bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona

A 7,35 g (21,5 mmol) de bromuro de 1-fenilmetil-2-fenil-3-hidroxipiridinio en 20 ml de metanol se añadieron 8,69 g de resina Amberlyst AG1-X8 forma OH de malla 20-40. Se agitó mezcla durante un corto periodo y después se filtró y se lavó la resina con metanol. Se separó el disolvente en vacío. El residuo sólido se recogió en tolueno (150 ml) y se trató con 50 mg de hidroquinona y 6,84 g (37,1 mmol) de fenilvinilsulfona. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se separó el disolvente en vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo 8:2 para obtener 5,87 g (64 %) de un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,71 -7,61 (m, 5H), 7,46 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,37-7,23 (m, 8H), 6,84 (d,d, 1H, J = 9 Hz, J = 5 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 5 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 14 Hz), 3,54 (d,d, 1H, J = 9 Hz, J =4 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 13 Hz), 2,80 (d,d, 1H, J = 15 Hz, J = 3 Hz), 2,53 (d,d, 1H, J = 15 Hz, J = 5 Hz) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 196,9, 144,9, 138,3, 138,0, 137,7, 134,3, 130,9, 129,9, 129,8, 129,5, 129,2, 129,2, 129,0, 129,0, 128,9, 128,7, 128,2, 128,1, 127,9, 75,1, 66,3, 57,9, 49,1, 38,1 ppm. Espectro de masas APCI m/z 430 (p+1).

Preparación 68

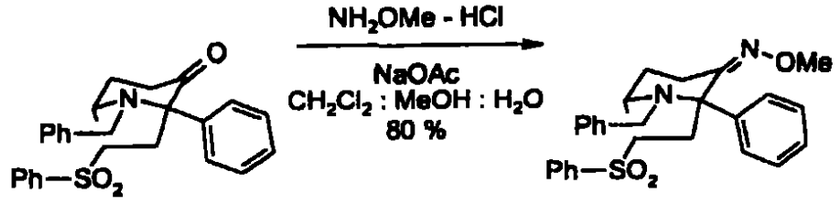
6-Bencenosulfonil-8-bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-2-ona

En un matraz de 500 ml de fondo redondo equipado con entrada de nitrógeno y condensador se pusieron 5,87 g (13,68 mmol) de la 6-bencenosulfonil-8-bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-en-2-ona junto con 150 ml de metanol, 17,25 g (273,66 mmol) de formiato de amonio y 1,95 g de hidróxido de paladio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de celita que después se lavó con metanol. Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron en vacío y el residuo se recogió en cloroformo y se sometió a reparto con solución acuosa saturada de bicarbonato. Los ex-

tractos orgánicos se lavaron con solución saturada de salmuera y después se secaron sobre un lecho de sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo 8:2 para obtener 4,04 g (68 %) de un sólido de color blanco sucio. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,79 (d, 2H, J =7 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,51 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,40-7,19 (m, 10H), 3,93 (br s, 1H), 3,70 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,62 (t, 1H, J = 7 Hz), 3,35 (d, 1H, J = 14 Hz), 2,70-2,5 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,55 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas APCI m/z 432 (p+1).

Preparación 69

O-metil-oxima de 6-bencenosulfonil-8-bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-2-ona

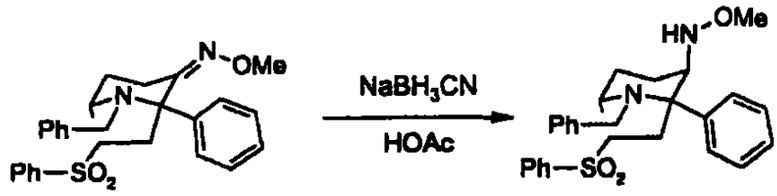


XLIVa XLV

A un solución de la cetona (4,04 g; 9,37 mmol) en 300 ml de cloruro de metileno:metanol 1:1 se añadió una segunda solución de 2,94 g (35,24 mmol) de hidrocloruro de metoxiamina y 1,86 g (22,68 mmol) de acetato de sodio en 30 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y después se diluyó con 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo 8:2 para obtener 3,45 g (80 %) de un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,72 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 7 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,35 (br s, 4H), 7,32-7,20 (m, 4H), 3,85 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (d, 1H, J = 14 Hz), 3,56 (d,d, 1H, J = 9 Hz, J = 6 Hz), 3,34 (d, 1H, J = 14 Hz), 3,32 (obsc. d,d, 1H, J = 9 Hz, J = 7 Hz), 2,56 (ddd, 2H, J = 15 Hz, J = 10 Hz, J = 6 Hz), 2,32-2,23 (br m, 1H), 2,15-2,07 (br m, 1H), 1,44 (d,d, 1H, J = 14 Hz, J = 7 Hz) ppm. Espectro de masas APCI m/z 461 (p+1).

Preparación 70

N- 6-Bencenosulfonil-8-bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-O-metil-hidroxilamina



XLV I (g)

Una solución de oxima (3,45 g; 7,5 mmol) en 80 ml de ácido acético se trató con 0,71 g (11,25 mmol) de cianoborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sofocó en 50 ml de hielo/agua y se agitó. La mezcla acuosa se basificó hasta pH 10 por la adición de hidróxido de sodio acuoso. La formación de un precipitado fue evidente y después de filtración el sólido blanco resultante se recogió en cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se evaporó en vacío para obtener 3,01 g (87 %) de un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,62 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,46 (d, 4H, J = 8 Hz), 7,39-7,32 (m, 6H), 7,29-7,22 (m, 2H), 4,03 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,80 (br s, 1H), 3,56 (d, 1H, J = 4 Hz), 3,53 (s, 3H), 3,53-3,50 (obsc. d, 1H), 3,46-3,43 (br m, 1H), 2,34-2,26 (br m, 3H), 2,11 (d,d, 1H, J = 15 Hz, J = 4 Hz), 2,05 (s, 1H), 1,80-1,70 (br m, 1H), 1,05-0,95 (br m, 1H) ppm. Espectro de masas APCI m/z 463 (p+1).

Preparación 71

8-Bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina

Un matraz de fondo redondo 3/N secado a la llama equipado con una entrada de NH_3 (g), condensador con hielo seco y barra de agitación magnética se enfrió a –78 °C y se introdujo amoniaco gas. Se añadió en porciones una solución de 464 mg (1,0 mmol) de la N-(6-bencenosulfonil-8-bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-2-il)-O-metil-hidroxilamina en 10 ml de THF seguida por 323 mg (14,05 mmol) de sodio metal. Apareció un color azul oscuro y la mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 30 min. Se sofocó la reacción por la adición de cloruro de amonio sólido y se dejó evaporar el amoniaco. El residuo se recogió en agua y cloruro de metileno. La fase acuosa se lavó una vez más con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. Se obtuvieron 203 mg (68 %) de un aceite claro. La separación enantiomérica se completó sobre una columna Chiralpak AS 5 cm x 50 cm eluyendo a 25 ml/min con hexano/etanol 93/7 conteniendo 0,025 % de dietilamina. Los tiempos de retención fueron de 4,6 minutos y 6,6 minutos respectivamente. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,49-7,41 (m, 2H), 7,37-7,27 (br m, 5H), 7,24-7,18 (br m, 3H), 3,97 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,26-3,24 (br s, 1H), 2,97

(d, 1H, J = 15 Hz), 2,54-2,53 (br s, 1H), 2,40 (br s, 2H), 2,33-2,15 (br m, 3H), 2,03-1,86 (br m, 2H), 1,72-1,64 (br m, 2H), 1,33-1,28 (br m, 1H) ppm. Espectro de masas APCI m/z 293 (p+1).

Preparación 72

(1S,2S,5R) o (1R,2R,5S)-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina

En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con entrada de nitrógeno y condensador se pusieron 37 mg (0,127 mmol) de la (1S,2S,5R) (o de la (1R,2R,5S)) 8-bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina junto con 10 ml de metanol, 80 mg (1,27 mmol) de formiato de amonio y 12 mg de hidróxido de paladio. La mezcla de reacción se trató con 21 µl de HCl acuoso concentrado y después se calentó a reflujo durante 40 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de celita que después se lavó con metanol. Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron en vacío y el residuo se recogió en cloroformo y se sometió a reparto con solución acuosa saturada de bicarbonato. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de salmuera y después se secaron sobre un lecho de sulfato de sodio. Se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó en vacío para obtener 20 mg de la diamina deseada, la (1S,2S,5R) (o la (1R,2R,5S)). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,31-7,16 (br m, 5H), 3,64-3,63 (br s, 1H), 2,95 (d,d, 1H, J = 5 Hz, J = 2 Hz), 2,25-2,19 (br m, 1H), 2,03-1,89 (br m, 2H), 1,87-1,78 (br m, 5H), 1,72-1,66 (br m, 1H), 1,54-1,49 (br m, 1H), 1,33-1,28 (br m, 1H) ppm. Espectro de masas APCI m/z 203 (p+1).

Ejemplo 68

(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(1S,2S,5R)-(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona o

(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(1R,2R,5S)-(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 20 mg (0,099 mmol) de la (1S,2S,5R) (o de la (1R,2R,5S)) 1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina y 23 mg (0,099 mmol) de (1S,1aR) (o (1R,1aS))-6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-azaciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído se reunieron en 20 ml de tolueno y se calentó a reflujo durante 18 horas sobre un aparato de Dean-Stark. La solución de imina cruda (MS APCI m/e = 390 p+1) se evaporó en vacío y se redisolvió en 20 ml de dicloroetano. La solución se trató con 32 mg (0,148 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato seguido por salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. Después de evaporación, el residuo crudo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol/ hidróxido

de amonio (NH_4OH) 96/4/1 para obtener 20 mg del producto deseado. Espectro de masas APCI m/z 418 (p+1).

Ejemplo 69

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(1S,2S,5R)-(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Por un procedimiento similar al ejemplo anterior 68, se obtuvo el producto arriba indicado. Espectro de masas APCI m/z 418 (p+1).

Preparación 73

N-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-metanosulfonamida

A una solución de 6,85 g (50 mmol) de 4-metoxi-2-metilanilina en 70 ml de cloruro de metileno se introdujeron 8,5 g (ml; mmol) de piridina seguido por la adición gota a gota de 6,87 g (60 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N y después con salmuera acuosa saturada. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y después se evaporaron en vacío. El residuo se trituró en éter dietílico para obtener 7,5 g (79 %) de un sólido de color púrpura claro. Espectro de masas APCI (m/z) 216 (p+1).

Preparación 74

N-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-N-metil-metanosulfonamida

A una solución de 860 mg (4,0 mmol) de N-(4-metoxi-2-metil-fenil)metanosulfonamida en 15 ml de DMF a temperatura ambiente se añadieron 192 mg (48 mmol) de dispersión de hidruro de sodio al 60 % y la mezcla resultante se trató con 1,14 g, 0,5 ml (8,0 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se introdujeron 0,5 ml de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y después se evaporaron en vacío para obtener 293 mg (X %) de un sólido de color púrpura claro. Espectro de masas APCI (m/z) 230 (p+1).

Preparación 75

N-(2-Bromometil-4-metoxi-fenil)-N-metil-metanosulfonamida

Una solución de 532 mg (2,33 mmol) de N-(4-metoxi-2-metil-fenil)-N-metilmetanosulfonamida en 20 ml de tetracloruro de carbono se trató con 500 mg (2,79 mmol) de N-bromosuccinimida y una pequeña cantidad catalítica de aza-bis-isobutironitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo sobre una lámpara de inundación durante un periodo de 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se

diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se evaporó en vacío. El residuo se cromatografió sobre sílice con hexano:acetato de etilo 70:30 para obtener 231 mg del bromuro deseado. Espectro de masas APCI (m/z) 308, 310 (p+1).

Preparación 76

2,2-Dióxido de 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2λ^6-benzo[c][1,2]tiazina)

Una solución de 291 mg (0,95 mmol) de N-(2-bromometil-4-metoxi-fenil)-N-metilmetanosulfonamida en 15 ml de DMF se trató con 45 mg (1,14 mmol) de NaH al 60 % y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 4 horas. La reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se secó y se evaporó. El residuo se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 % en hexano. Se obtuvieron 123 mg (57 %) del producto deseado. Espectro de masas APCI (m/z) 228 (p+1).

Preparación 77

6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2λ^6-benzo[c][1,2]tiazin-7-carbaldehído

Una solución de sultama (11 mg; 0,04 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente se trató con 0,4 ml (0,4 mmol) de tetracloruro de titanio y la solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota diclorometil-metil-éter (23 mg; 0,2 mmol) a temperatura ambiente a la mezcla de reacción que después se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N y después se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y después se evaporaron en vacío. El residuo se cromatografió sobre sílice con hexano:acetato de etilo 50:50 para obtener 6 mg del aldehído. Espectro de masas APCI (m/z) 256 (p+1).

Ejemplo 70

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2λ^6-benzo[c][1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 1 y 2: 65 mg (0,37 mmol) de 2-fenil-3-aminopiperidina y 92 mg (0,36 mmol) de la sultama-7-carbaldehído se reunieron en 20 ml de tolueno y se calentaron a reflujo durante 18 horas sobre un aparato de Dean -Stark. La solución de imina cruda (MS APCI m/e = 414 p+1) se evaporó en vacío y se redisolvió en 20 ml de dicloroetano. La solución se trató con 154 mg (0,72 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato seguido por salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. Después de

389

evaporación, el residuo crudo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (NH_4OH) 94/5/1 para obtener 95 mg del producto deseado. Espectro de masas APCI (m/z) 41 6 (p+1).

Ejemplo 71

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

Etapa 1

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

Una solución de 0,2 g (1,22 mmol) de 5-metoxi-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (*J. Het. Chem.* **1996**, *33*, 287-93) se disolvió en 10 ml de DMF y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo secado a la llama. A esta solución se añadieron 4,02 ml (4,02 mmol) de una solución 1 M de *t*-butóxido de potasio en THF y se agitó la solución durante 10 minutos. A esta solución se añadieron gota a gota 0,3 ml (4,88 mmol) de MeI, y la reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Se sofocó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre 6 g de sílice usando hexano/acetato de etilo 3:1 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar 0,14 g de 5-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,02 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,38 (s, 6H). Espectro de masas: m/e = 207 (P + 1).

Etapa 2

5-Metoxi-6-bromo-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

A una solución de 0,14 g (0,853 mmol) de 5-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona disueltos en 2 ml de ácido acético se añadieron 0,136 g (0,0853 mmol) de bromo. La solución se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con 5 ml de agua. Se ajustó el pH a 7,5 y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre sílice usando cloroformo como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar 138 mg de 5-metoxi-6-bromo 1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona. Espectro de masas: m/e = 285, 287.

Etapa 3

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-vinil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

Una mezcla de 138 mg (0,048 mmol) de 5-metoxi-6-bromo-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona, 138 mg (0,48 mmol) de tri-*n*-butil-vinil-estaño y 15 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina-paladio(II) en 1 ml de HMPA se calentó bajo nitró-

geno a 65 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua varias veces. A esta solución de acetato de etilo se añadió 1 ml de KF saturado, y se filtró la mezcla. El filtrado se secó (Na_2SO_4), se evaporó, y el residuo se cromatografió sobre sílice usando acetato de etilo/hexano 1:1 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para obtener 82 mg de 5-metoxi-1,3,3-trimetil-6-vinil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,90 (d,d 1H), 5,75 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Etapa 4

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carbaldehído

Una solución de 65 mg (0,28 mmol) de 5-metoxi-1,3,3-trimetil-6-vinil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona en 16 ml de cloruro de metileno y 4 ml de metanol se enfrió a –70 °C. Se burbujeó ozono (por medio de un generador de ozono) dentro de la solución hasta que se obtuvo un color azul. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 minutos y se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron aproximadamente 0,5 ml de sulfuro de dimetilo y se evaporó la reacción. Este residuo (0,6 g) se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,20 (s, 1H). Espectro de masas: m/e = 235 (p + 1).

Etapa 5

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

El 5-metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carbaldehído crudo preparado en la etapa 4 (0,6 g; 0,15 mmol) se disolvió en 5 ml de dicloroetano. Se añadieron al mismo 0,05 g (0,2 mmol) de 2-(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamina y 0,06 ml (0,4 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron 0,1 g (0,5 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se sofocó con agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se ajustó el pH de la mezcla a 2 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 7,0 con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo a pH = 7 se reunieron, se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron para dar 50 mg de un sólido amarillo amorfo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60,3,40, (d,d 2H), 3,25 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). Espectro de masas: m/e = 395 (p + 1). TLC: Rf = 0,2; (cloroformo/metanol 10:1).

391

Ejemplo 72

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

Etapa 1

6-Cloro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

Una solución de 0,25 g (1,5 mmol) de 6-cloro-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (WO9910349 A1) se disolvió en 5 ml de DMF y se enfrió a 5 °C. A esta solución, se añadieron 4,5 ml (4,5 mmol) de *t*-butóxido de potasio (solución 1M en THF) seguido por 0,37 ml (6,0 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 0,25 g de 6-cloro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona como un sólido amorfo oscuro. TLC: Rf = 0,8 (hexano/acetato de etilo 1:1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,38 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). Espectro de masas: m/e = 211, 213 (p +1, p+3).

Etapa 2

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

Una mezcla de 0,3 g (1,4 mmol) de 6-cloro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona, 0,6 ml (2,8 mmol) de metóxido de sodio (4,6 M en metanol), y 1,2 mg de CuI en 6 ml de DMF se calentó a 145 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a 25 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con 25 ml de bisulfito de sodio saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró dos veces con hexano caliente, y se decantó el hexano. El residuo de 6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (0,25 g) se usó sin purificación posterior. TLC: Rf = 0,7 (hexano/acetato de etilo 5:1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,35 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). Espectro de masas: m/e = 207,3 (p +1).

Etapa 3

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído

Una solución de 0,16 g (0,8 mmol) de 6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3b]piridin-2-ona en 5 ml de cloruro de metileno se enfrió a 5 °C. A esta solución se añadieron 3,2 ml (3,2 mmol) de tetracloruro de titanio (solución 1 M en cloruro de metileno). La reacción se agitó durante 90 minutos a 5 °C. A esta mezcla se añadieron 0,11 ml (1,2 mmol) de 1,1-diclorometil-metil-éter y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se sofocó después con hielo y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se

evaporó para dar 0,16 g de un sólido blanco amorfo. El espectro de masas y la NMR indicaron que el sólido era una mezcla 50/50 del deseado 6-metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído y el material de partida 6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H). TLC: Rf = 0,5 (hexano/acetato de etilo 5:1) Espectro de masas: *m/e* = 235 (p + 1). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

El 6-metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído crudo preparado en la etapa 3 (0,16 g; 0,34 mmol) se disolvió en 5 ml de dicloroetano. A lo anterior se añadieron 0,1 g (0,4 mmol) de 2-(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamina y 0,11 ml (0,8 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron 0,2 g (1,0 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se sofocó con agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 2 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 7,0 con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo a pH = 7 se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar un sólido amorfo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,30 (m, 5H), 7,0 (s, 1H), 3,9 (s, 1H), 3,65 (s, 3H) 3,5,3,3 (d,d, 2H), 3,25 (d, 1H), 2,8 (m, 3H), 2,1 (d, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). Espectro de masas: *m/e* = 395,3 (p + 1). El sólido amorfo se disolvió en alcohol isopropílico, y a esta solución se añadieron 0,2 ml de HCl concentrado. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se evaporó el disolvente hasta un sólido marrón. Este sólido se trituró con éter isopropílico, y después se recristalizó en alcohol isopropílico/metanol para dar 75 mg de un sólido blanco. TLC: Rf = 0,3 (cloroformo/metanol 10:1). Espectro de masas: *m/e* = 395,3 (p + 1).

Ejemplo 73

6-Metoxi-1-metil-7-[(2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,8]-naftiridin-2-ona

Etapa 1

3-Metoxi-6-nitro-2-vinil-piridina

A una solución de 1,0 g (4,3 mmol) de 2-bromo-3-metoxi-6-nitropiridina (J. Lombardino, *J. Med. Chem.* 1981, *24*, 39-42) en 25 ml de tolueno se añadieron 1,9 ml (6,4 mmol) de tri-*n*-butil-vinil-estaño y una cantidad catalítica de cloruro de

bis(trifenilfosfina-paladio(II), y la reacción se mantuvo a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se cromatografió sobre sílice usando cloroformo como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron para dar 0,63 g de 3-metoxi-6-nitro-2-vinil-piridina como un aceite. TLC: Rf = 0,5 (hexano/acetato de etilo 5:1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,15 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 4,0 (s, 3H). Espectro de masas: m/e = 181,1 (p + 1).

Etapa 2

3-Metoxi-6-nitro-piridin-2-carbaldehído.

Una solución de 0,63 g (3,5 mmol) de 3-metoxi-6-nitro-2-vinil-piridina en 50 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de metanol se enfrió a –70 °C. Se burbujeó ozono dentro de la solución hasta que persistió un color azul. La mezcla se agitó durante 60 minutos a -70 °C y después se sofocó con exceso de sulfuro de dimetilo. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. El pH de la solución se ajustó a 2,0 con HCl 1 N y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se ajustó después el pH de la solución a 8,0 con NaOH 1 N. Se extrajo la mezcla con exceso de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 0,6 g de 3-metoxi-6-nitro-piridin-2-carbaldehído como un sólido ocre. TLC: Rf = 0,2 (acetato de etilo/hexano 1:1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,1 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 4,15 (s, 3H).

Etapa 3

2-[1,3]Dioxolan-2-il-3-metoxi-6-nitro-piridina

Una mezcla de 0,55 g (0,3 mmol) de 3-metoxi-6-nitro-piridin-2-carbaldehído, 0,8 ml (15 mmol) de etilenglicol, y 10 mg (cantidad catalítica) de ácido *p*-toluenosulfónico se mantuvo a reflujo en 50 ml de tolueno usando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua. Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se cromatografió sobre sílice usando cloroformo/acetato de etilo 5:1 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar 0,6 g de 2-[1,3]dioxolan-2-il-3-metoxi-6-nitro-piridina como un aceite. TLC: Rf = 0,9 (cloroformo/acetato de etilo 1:1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,25 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,0 (s, 3H). Espectro de masas: m/e = 227,2 (p + 1).

Etapa 4

3-Bencenosulfonilmetil-6-[1,3]dioxolan-2-il-5-metoxi-2-nitro-piridina.

Una mezcla de 0,6 g (2,6 mmol) de 2-[1,3]dioxolan-2-il-3-metoxi-6-nitro-piridina, 0,55 g (2,9 mmol) de clorometilfenilsulfona y 2,9 ml (2,9 mmol) de *t*-butóxido de potasio

(solución 1 M en THF) en 5 ml de DMF se reunieron a 5 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se sofocó con 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se reunieron, se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre sílice usando cloroformo/acetato de etilo 5:1 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar 0,28 g de 3-bencenosulfonilmetil-6-[1,3]dioxolan-2-il-5-metoxi-2-nitro-piridina como un aceite. TLC: Rf = 0,4 (cloroformo/ acetato de etilo 1:1). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,7 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,02 (s, 3H). Espectro de masas: m/e = 381,0 (p + 1).

Etapa 5

Éster etílico del ácido 3-(6-[1,3]dioxolan-2-il-5-metoxi-2-nitro-piridin-3-il)-acrílico

Una mezcla de 0,28 g (2,6 mmol) de 3-bencenosulfonilmetil-6-[1,3]dioxolan-2-il-5-metoxi-2-nitro-piridina y 0,8 ml (0,73 mmol) de bromoacetato de etilo se disolvieron en 10 ml de etanol. A esta solución se añadieron 0,5 ml de *t*-butóxido de potasio (1 M en alcohol *t*-butílico) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y el residuo se añadió a 5 ml de agua. La suspensión se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó (Na_2SO_4), y se evaporó para dar aproximadamente 0,3 g de un aceite. Espectro de masas: m/e = 325,1 (p + 1). Este material se usó directamente en la etapa 6.

Etapa 6

7-[1,3]Dioxolan-2-il-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona

El aceite aislado en la etapa 5 se disolvió en 30 ml de etanol y se hidrogenó durante 90 minutos a 344,8 kPa usando Pd al 10 %/C como catalizador. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó para dar el intermedio éster etílico del ácido 3-(2-amino-6-[1,3]dioxolan-2-il-5-metoxi-piridin-3-il)-propiónico como un aceite oscuro. Espectro de masas: m/e = 297,1 (p + 1). Este material se disolvió en 10 ml de tolueno y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para dar 0,1 g de 7-[1,3]dioxolan-2-il-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona como un aceite oscuro. Espectro de masas: m/e = 251 (p + 1). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,10 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H). Este material se usó sin purificación adicional en la etapa 7.

Etapa 7

3-Metoxi-8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,8]naftiridin-2-carbaldehído

A una solución de 0,1 g (0,4 mmol) de 7-[1,3]dioxolan-2-il-6-metoxi-3,4-dihidro-1H[1,8]naftiridin-2-ona en 1 ml de DMF enfriada a 5 °C se añadieron 0,5 ml (0,5 mmol) de *t*-butóxido de potasio (solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó du-

rante 30 minutos. A esta mezcla se añadieron 0,06 ml (1 mmol) de yoduro de metilo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el intermedio 7-[1,3]dioxolan-2-il-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona como un aceite oscuro. Espectro de masas: m/e = 205,1 (p + 1). Este material se disolvió en 5 ml de acetona conteniendo 0,1 g de ácido para-toluenosulfónico y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró con $NaHCO_3$ saturado. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó (Na_2SO_4) y se evaporó y el residuo se cromatografió sobre sílice usando cloroformo/acetato de etilo 3:1 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron para dar 12 mg de 3-metoxi-8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-carbaldehído como un aceite. Espectro de masas: m/e = 221,1 (p + 1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,1 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,90 (m, 2H).

Etapa 8

6-Metoxi-1-metil-7-[(2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona

El 3-metoxi-8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-carbaldehído preparado en la etapa 7 (12 mg; 0,05 mmol) se disolvió en 3 ml de dicloroetano. A esto se añadieron 25 mg (0,1 mmol) de 2-(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamina y 0,014 ml (0,1 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron 32 mg (0,15 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se sofocó con agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 2 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 7,0 con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo a pH = 7 se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 7 mg de un sólido amorfo amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (d,d 2H), 3,30 (d, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,0 (s, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,4 (m, 1H). Espectro de masas: m/e = 381,1 (p + 1). TLC: Rf= 0,4; (cloroformo/metanol 5:1).

Ejemplo 74

6-Metoxi-1-metil-7-[(2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

Etapa 1

6-Metoxi-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

Una solución de 2,2 g (8,7 mmol) de éster etílico del ácido 3-(6-metoxi-3-nitro-piridin-2-il)-acrílico (M.Makosza, A. Triula *Synthesis*, **1987**, 1142-1144) en 50 ml de etanol conteniendo una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C se hidrogenó a 344,8 kPa durante 2 horas. La reacción se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el intermedio crudo éster etílico del ácido 3-(3-amino-6-metoxipiridin-2-il)-propiónico. Este material se disolvió en 5 ml de ácido acético y se calentó en un baño de vapor durante 30 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 25 ml de acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La solución de acetato de etilo se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un residuo sólido marrón. Este material se cromatografió sobre sílice usando cloroformo/acetato de etilo 5:1 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar 1,2 g de 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona. TLC: Rf = 0,55 (acetato de etilo:hexano 5:1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,6 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,7 (m, 2H). Espectro de masas: m/e = 179,2 (p + 1).

Etapa 2

6-Metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

Una solución de 1,2 g (6,7 mmol) 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona en 15 ml de DMF se enfrió a 5 °C y a esta solución se añadieron lentamente 8,7 ml (6,7 mmol) de *t*-butóxido de potasio (solución 1 M en THF). La mezcla se agitó durante 10 minutos seguido por la adición de 0,46 ml (7,4 mmol) de yoduro de metilo. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre NaCl saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre sílice usando cloroformo/acetato de etilo 5:1 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar 0,83 g de 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona. TLC Rf = 0,6 (acetato de etilo/cloroformo 1:10). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,2 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,7 (m, 2H). Espectro de masas: m/e = 193,2 (p + 1).

Etapa 3

7-Bromo-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

A una solución de 0,6 g (3,1 mmol) de 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona en 8 ml de ácido acético se añadieron 8 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,32 ml (6,2 mmol) de bromo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 50 ml de agua. La suspensión se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se cromatografió

sobre sílice usando cloroformo como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar 0,69 g de 7-bromo-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona. TLC Rf= 0,8 (acetato de etilo/cloroformo 10:1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,7 (m, 2H). Espectro de masas: m/e = 271,2, 273,2 (p + 1,3).

Etapa 4

6-Metoxi-1-metil-7-vinil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

Una mezcla de 690 mg (2,5 mmol) de 7-bromo-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona, 0,8 ml (2,7 mmol) de tri-*n*-butil-vinil-estaño y 100 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina-paladio (II) en 20 ml de dioxano se calentó bajo nitrógeno a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua varias veces. A esta solución de acetato de etilo se añadió 1 ml de KF saturado, y se filtró la mezcla. Se secó el filtrado, se evaporó, y el residuo se cromatografió sobre sílice usando acetato de etilo/hexano 1:5 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para obtener 200 mg de 6-metoxi-1-metil-7-vinil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,28 (s, 1H), 6,90 (d d 1H), 5,75 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,7 (m, 2H). Espectro de masas: m/e = 219,3 (p + 1).

Etapa 5

2-Metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-carbaldehído

Una solución de 1,1 g (5,0 mmol) de 6-metoxi-1-metil-7-vinil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona en 50 ml de cloruro de metileno y 10 ml de metanol se enfrió a 70 °C. Se burbujeó ozono (por medio de un generador de ozono) dentro de la solución hasta que se obtuvo un color azul. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 minutos y se sofocó con 4,0 ml de sulfuro de dimetilo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Este residuo se cromatografió sobre sílice usando cloroformo/acetato de etilo 10:1 como el eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron para dar 0,52 g de 2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-carbaldehído. TLC Rf = 0,4 (acetato de etilo:hexano 1:1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,18 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,7 (m, 2H). Espectro de masas: m/e = 221,1, (p + 1).

Etapa 6

6-Metoxi-1-metil-7-[(2(S)fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

El 2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-carbaldehído preparado en la etapa 5 (0,35g; 1,4 mmol) se disolvió en 20 ml de dicloroetano. A esto se añadieron 250 mg (1,1 mmol) de 2-(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamina y 0,4 ml (2,8 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron 0,7 g (3,3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se sofocó con agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 8,5 con Na_2CO_3. La capa orgánica se separó de la capa acuosa. Se añadieron 20 ml de agua adicionales a la capa orgánica. El pH de la mezcla se ajustó a 2 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 7,5 con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo a pH =7,5 se reunieron, se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron para dar 300 mg de 6-metoxi-1-metil-7-[(2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60,3,38 (d d 2H), 3,30 (d, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,0 (s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). Espectro de masas: m/e = 381,1 (p + 1). TLC: Rf = 0,5; (cloroformo/metanol 5:1).

Ejemplo 75

6-Metoxi-1-metil-7-[(6(S)-metil-2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

Por un procedimiento similar al ejemplo anterior 74: empezando con 6(S)-metil-2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamina (esquema J) y 2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-carbaldehído (ejemplo 74, etapa 5) y usando el procedimiento anterior de acoplamiento (ejemplo 74, etapa 6) se obtuvo 6-metoxi-1-metil-7-[(6(S)-metil-2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,2 -7,4 (m, 5H), 7,0 (s, 1 H), 4,28 (s, 1 H), 3,70 (s, 3H), 3,60,3,42 (d d 2H) 3,,45 (m, 1 H), 3,15 (s, 3H), 2,90 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 3H), 1,85 (m, 3H), 1,1 (d, 3H). Espectro de masas: m/e = 395,2 (p + 1). TLC: Rf = 0,55; (cloroformo/metanol 5:1). [47595-203, 276].

Ejemplo 76

7-[(6(S)-Etil-2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-6-metoxi1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

Por un procedimiento similar al ejemplo anterior 74: empezando con *cis*-2-fenil-3-amino-*trans*-6-etil-piperidina (esquema J) y 2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-carbaldehído (ejemplo 74, etapa 5) y usando el anterior procedimiento de acoplamiento (ejemplo 74, etapa 6) se obtuvo la 7-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-

ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona. Usando una CHIRALPAK AD (10 X 50 cm) y una fase móvil de heptano/etanol 95:5 conteniendo 0,025% de dietilamina (caudal = 275 ml/min) se aisló la 7-[(6(S)-etil-2(S)-fenil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (tiempo de retención 13,545 min) como un enantiómero puro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,82, 2,42 (d,d, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,8-2,2 (m, 6H), 1,7 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 0,9 (t, 3H). Espectro de masas: m/e = 409,2 (p + 1). Se aisló también el correspondiente enantiómero 7-[(6(R)-etil-2(R)-fenil-piperidin-3(R)-ilamino)metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (tiempo de retención 14,539 min). El NMR y el espectro de masas fueron idénticos a los espectros anteriores.

Ejemplo 77

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

Por un procedimiento similar al ejemplo anterior 74: empezando con *cis*-2-fenil-3-amino-*trans*-6-(*n*-propil)-piperidina (esquema J) y 2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-carbaldehído (ejemplo 74, etapa 5) y usando el procedimiento anterior de acoplamiento (ejemplo 74, etapa 6) se obtuvo la 7-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona. Usando una CHIRALPAK AD (10 X 50 cm) y una fase móvil de heptano/etanol 95:5 conteniendo 0,025 % de dietilamina (caudal = 275 ml/min) se aisló la 6-metoxi-1-metil-7-[(2(S)-fenil-6(S)-propil-piperidin-3(S)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (tiempo de retención 11,479 min) como un enantiómero puro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,80, 3,62 (d,d, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,30 (m, 3H), 0,9 (t, 3H). Espectro de masas: m/e = 423,2 (p + 1). Se aisló también el correspondiente enantiómero 6-metoxi-1-metil-7-[(2(R)-fenil-6(R)-propil-piperidin-3(R)-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (tiempo de retención 11,592 min). El NMR y el espectro de masas fueron idénticos a los espectros anteriores.

Ejemplo 78

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-5-[(2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución en agitación de 2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamina (169 mg, 0,63 mmol) en 2 ml de cloruro de metileno bajo nitrógeno, se añadió 6-metoxi-1-

metil-3,3-espirociclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (146 mg, 0,63 mmol) (preparado por el método descrito en la preparación 60). Después de 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (401 mg, 1,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se extrajo (3x) con $NaHCO_3$. saturado Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se concentraron y el residuo se cromatografió usando 0,1 % de trietilamina, 5 % de metanol/cloruro de metileno para dar el compuesto del epígrafe (88 mg, 34 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32-1,43 (3H, m), 1,54-1,67 (3H, m), 1,88-2,17 (5H, m), 2,74-2,81 (2H, m), 3,24 (4H, s), 3,35-3,38 (1H, d), 3,56 (3H, s), 3,62-3,66 (1H, d), 3,86 (1H, s), 6,31 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,95-6,99 (2H, t), 7,22-7,26 (2H, m). m/z (APCI+) 410 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,241.

Ejemplo 79

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-5-[(2R-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Por separación con HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm, eluyente: hexano/isopropanol 85/15, 0,025% de dietilamina, 50 ml/min) de 6-metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-5-[(2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona se obtuvo el compuesto del epígrafe (41 mg).

Ejemplo 80

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-5-[(2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Por separación con HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm, eluyente: hexano/isopropanol 85/15, 0,025% de dietilamina, 50 ml/min) de 6-metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-5-[(2R,S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R,S-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona se obtuvo el compuesto del epígrafe (43 mg).

Ejemplo 81

5-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-6-[(2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución en agitación de 2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamina (39 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno bajo nitrógeno, se añadió 5-metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído (46 mg, 0,20 mmol) (preparado por el método descrito en la preparación 61). Después de 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, des-

pués se sofocó con $NaHCO_3$ saturado. Un tratamiento del pH dio el compuesto del epígrafe (16 mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42-1,45 (3H, m), 1,60-1,74 (4H, m), 2,14 -2,18(1H, d), 2,80-2,87 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,32-3,35 (1H, d), 3,46-3,49 (1H, d), 3,49 (3H, s), 3,67-3,69 (1H, d), 3,94 (1H, s), 6,24 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,96-7,05 (3H, m), 7,30-7,32 (2H, m). m/z (APCI') 410 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 4.235.

Ejemplo 82

5-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-6-[(2R-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución en agitación de 2R-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3R-ilamina (39 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno bajo nitrógeno, se añadió 5-metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbaldehído (46 mg, 0,20 mmol) (preparado por el método descrito en la preparación 61). Después de 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, después se sofocó con $NaHCO_3$ saturado. Un tratamiento del pH dio el compuesto del epígrafe (21 mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42-1,45 (3H, m), 1,60-1,74 (4H, m), 2,14 -2,18 (1H, d), 2,80-2,87 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,32-3,35 (1H, d), 3,46-3,49 (1H, d), 3,49 (3H, s), 3,67-3,69 (1H, d), 3,94 (1H, s), 6,24 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,96-7,05 (3H, m), 7,30-7,32 (2H, m). m/z (APCI+) 410 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 μM, 125 x 4 mm), 4,314.

Ejemplo 83

5-[(2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

A una solución en agitación de 2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamina (39 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno bajo nitrógeno, se añadió 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naptalen-5-carbaldehído (46 mg, 0,20 mmol) (preparado por el método descrito en la preparación 22 y/o 22A y/o 22B). Después de 45 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2, después se sofocó con H_2O. Un tratamiento del pH dio el compuesto del epígrafe (69 mg). Se preparó la sal HCl en isopropanol y ácido clorhídrico concentrado, se separó el H_2O azeotrópicamente y se recristalizó en metanol/isopropanol. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,50 (1H, m), 1,65 (1H, m), 2,0 (1H, d), 2,25 (2H, m), 2,45 (2H,

m), 2,65 (1H, m), 3,65 (1H, d), 3,75 (3H, s), 3,85 (1H, d), 3,95 (1H, s), 4,2 (1H, d), 4,95 (1H, s), 7,05 (2H, d), 7,30 (3H, m), 7,75 (2H, m). m/z (APCI+) 410 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,210.

Ejemplo 84

5-[[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

A una solución en agitación de 2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamina (39 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno bajo nitrógeno, se añadió 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naptalen-5-carbaldehído (46 mg, 0,20 mmol) (preparado por el método descrito en la preparación 22 y/o 22A y/o 22B). Después de 45 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2, después se sofocó con H_2O. Un tratamiento del pH dio el compuesto del epígrafe (69 mg). Se preparó la sal HCl en isopropanol y ácido clorhídrico concentrado, se separó el H_2O azeotrópicamente y se recristalizó en metanol/isopropanol. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,50 (1H, m), 1,65 (1H, m), 2,0 (1H, d), 2,25 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,65 (1H, m), 3,65 (1H, d), 3,75 (3H, s), 3,85 (1H, d), 3,95 (1H, s), 4,2 (1H, d), 4,95 (1H, s), 7,05 (2H, d), 7,30 (3H, m), 7,75 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 410 (M+1). HPLC (gradiente de solución tampón acuosa de acetato de amonio 200 mM/acetonitrilo, 3,0 ml/min, columna Hewlett Packard ODS Hypersil 5 µM, 125 x 4 mm), 4,214.

Preparación 78a

1-Nitroheptan-4-ona.

A 53,4 g (544 mmol) de 1-hexen-3-ona en 250 ml de metanol y 294 ml (5440 mmol) de nitrometano, se añadieron como una corriente lenta estable, 30 ml (138 mmol) de NaOMe al 25 % en metanol. La solución amarilla resultante se calentó a -5 °C a lo largo de 1 h, y se mantuvo entre -5 °C y -10 °C durante 3 h más. La solución se calentó a 0 °C durante 1 h y después se sofocó con 250 ml de NH_4Cl saturado. Se diluyó la mezcla con 200 ml de salmuera para ayudar en la separación de las capas, y se extrajo con éter (2 x 250 ml). Los extractos etéreos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 75,7 g (88 %) de un líquido amarillo. La ^{1}H NMR reveló la presencia de aproximadamente un 10 % de 7-nitro-trideca-4,10-diona resultante de la combinación de un equivalente molar de nitrometano con dos equivalentes molares de 1-hexen-3-ona. Los productos son inseparables por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), de forma que el material se usó generalmente en la siguiente etapa sin purificación. Compuesto del epígrafe:

espectro de masas m/e = 144 (M-1).

Preparación 79a-1

1-Nitrohexan-4-ona.

A etil-vinil-cetona (90,1 g, 1285 mmol) en 550 ml de metanol y 556 ml (10282 mmol) de nitrometano a -40 °C se añadieron como una corriente estable, 84 ml (aproximadamente 386 mmol) de NaOMe al 25 % metanólico. La suspensión resultante de color amarillo pálido se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 5 h, y se agitó durante toda la noche. La mezcla se sofocó con 300 ml de NH_4Cl saturado seguido por 250 ml de agua y 250 ml de salmuera. La mezcla se extrajo después con CH_2Cl_2 (250 ml x 4). Los extractos se trataron con $MgSO_4$ y carbón decolorante, se filtraron y se concentraron para dar 154 g (92 %) de un líquido de color amarillo pálido: ^1H NMR: δ 4,43 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,56 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Preparación 79a-2

1-Nitrohexan-4-ona.

A etil-vinil-cetona (41,4 g, 493 mmol) en MeOH (150 ml) y nitrometano (160 ml) se añadió metóxido de sodio (aproximadamente 123 mmol; 27 ml de una solución al 25 % en MeOH). La mezcla se calentó a -10 °C a lo largo de 30 min. Después de 1,5 h a -10 °C, la mezcla se sofocó con NH_4Cl saturado (250 ml) y agua (250 ml). La mezcla se vertió en un embudo de separación y se separó la capa orgánica inferior. La porción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 250 ml) y las porciones orgánicas reunidas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El líquido resultante se reconcentró en tolueno (2 x 250 ml) seguido por metanol (1 x 250 ml) para dar el material deseado.

Preparación 80a

1-Nitropentan-4-ona.

Preparado por un procedimiento similar a la preparación 79a-1. Espectro de masas m/e = 130 (M-1).

Preparación 81a

6-Etil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina.

El producto crudo (1-nitrohexan-4-ona) se disolvió después en MeOH (90 ml) y ortoformiato de trimetilo (90 ml) y se trató con ácido canforsulfónico (5,7 g, 24,7 mmol). Después de 30 min se añadieron acetato de amonio (75,9 g, 986 mmol) y MeOH (200 ml), seguido por benzaldehído (110 g, 1035 mmol). La solución se agitó durante 7 h, y después se cebó para inducir la cristalización. Después de agitar la suspensión resultante durante toda la noche, se recogieron los cristales y se lavaron con 300 ml de metanol frío para obtener 100 g (53 %) de benciliden-(5,5-dimetoxi-2-nitro-1-fenil-

heptil)-amina como un polvo blanco. Se disolvió el material en EtOAc (300 ml) y a la solución en agitación se añadió una solución de ácido *p*-toluenosulfónico (54,3 g, 286 mmol) en 300 ml de EtOAc caliente. La mezcla se agitó durante toda la noche y los cristales resultantes se aislaron y se lavaron con 250 ml de EtOAc seguido por 250 ml de éter para dar 92 g (48 %) del compuesto del epígrafe como un polvo blanco constituido por una mezcla cis/*trans* aproximadamente 1:1. Espectro de masas calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (M - pTsO) 233. Encontrado 233.

Preparación 82a

6-Metil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina

Preparado por un procedimiento similar a la preparación 81a. Espectro de masas m/e = 219 (M+1).

Preparación 83a

6-Propil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina

Preparado por un procedimiento similar a la preparación 81a. Espectro de masas m/e = 247 (M+1).

Preparación 84a

Canforsulfonato de 6-etil-3,3-dimetoxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina

A 6-metil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina (50,0 g, 216 mmol) en 180 ml de MeOH se añadió solución de NaOMe al 25 %/MeOH (180 ml, aproximadamente 864 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, y después se añadió gota a gota a lo largo de 1 h a H_2SO_4 2 M metanólico (1080 ml, 2160 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se vertió después cuidadosamente sobre una solución de 362 g (4320 mmol) de $NaHCO_3$ en 2 litros de agua. La mezcla se diluyó después con 2 litros de éter y 1 litro de agua y se agitó bien durante 5 minutos. Se separaron las capas y se extrajo la porción acuosa con éter (1 x 2 litros). La porción etérea se extrajo con HOAc al 5 % (acuoso) (3 x 750 ml). Los extractos de HOAc se alcalinizaron con 500 ml de Na_2CO_3 saturado y se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 700 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar 33,2 g de un aceite rojo viscoso. El aceite se disolvió en EtOAc (100 ml) y se añadió con agitación vigorosa una solución de (+/-)-ácido canforsulfónico (31,3 g, 13,5 mmol) en 50 ml de THF caliente. Se formó un precipitado antes de 30 segundos. La suspensión espesa resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se enfrió sobre hielo. Después de 1 h se recogió el precipitado por filtración y se lavó con EtOAc (200 ml) seguido por éter (200 ml) para dar 48,0 g (47 %) de un polvo de color blanco sucio: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,03 (comp, 3 H), 7,20-7,17 (comp, 2 H), 5,55 (s, 1H), 3,4 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 3,11 (d, J = 14,6, 1H), 3,08-2,98 (comp, 3

H), 2,65 (d, J - 14,6, 1H), 2,54 (ddd, J = 4,2, 12, 15 Hz, 1H), 2,38-2,22 (comp, 2 H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,98 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 1,73-1,94 (comp, 3 H), 1,46 (par obsc m, 1H), 1,44 (t, J - 7,8, 3 H), 1,19-1,28 (m, 1H), 1,01 (s, 3 H), 0,74 (s, 3 H).

Preparación 85a

6-metil-3,3-dimetoxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina

Preparado por un procedimiento similar a la preparación 84a.

Preparación 86a

Canforsulfonato de 6-propil-3,3-dimetoxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina

Preparado por un procedimiento similar a la preparación 84a.

Preparación 87a

trans-6-Etil-3,3-dimetoxi-2-fenil-piperidina

La sal imina de canforsulfonato de 6-etil-3,3-dimetoxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina se sometió a reparto entre $NaHCO_3$ saturado (1 x 100 ml) y éter (2 x 100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en 40 ml de THF y se enfrió a -78 °C. Se añadió trietilaluminio (35 ml, 35 mmol de una solución 1 M en heptano) y la solución se agitó durante 10 min. Esto fue seguido por la adición de $LiAlH_4$ pre-enfriado (39 ml, 39 mmol de una solución 0,5 M en THF), añadida rápidamente por medio de un embudo de adición con camisa a -78 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se sofocó cuidadosamente por medio de la adición gota a gota de solución 2 M de sal de Rochelle. Cuando cesó el burbujeo vigoroso, la mezcla se diluyó con 100 ml adicionales de solución 2 M de sal de Rochelle y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó después con agua y se extrajo una vez con éter. Se lavó el extracto con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar 8,9 g (99 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro: δ 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25-7,40 (comp, 3H), 4,15 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,91-2,10 (com p, 2H), 1,68-1,74 (m, 1H), 1,29-1,50 (comp, 3H), 0,89 (t, J = 7,5, 3H); espectro de masas m/e = 250 (base) [$C_{15}H_{23}NO_2$ (M+1) requiere 250], 218.

Preparación 88a

trans-6-Metil-3,3-dimetoxi-2-fenil-piperidina

Preparado por un procedimiento similar a la preparación 87a. Espectro de masas m/e = 236 (base) [$C_{15}H_{23}NO_2$ (M+1) requiere 236], 204.

Preparación 89a

trans-6-Propil-3,3-dimetoxi-2-fenil-piperidina

Preparado por un procedimiento similar a la preparación 87a. Espectro de masas m/e = 264 (base) [$C_{15}H_{23}NO_2$ (M+1) requiere 264], 232.

Preparación 90a

3,3-Dimetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[2,3]bipiridinilo

Preparado por un procedimiento similar a la preparación 87a. Espectro de masas m/e = 223 (M+1, base), 191.

Preparación 91a

Oxima de 6-etil-2-fenil-piperidin-3-ona

A una mezcla de *trans*-6-etil-3,3-dimetoxi-2-fenil-piperidina (6,3 g, 25,3 mmol) y 17,5 g (253 mmol) de hidrocloruro de hidroxilamina en 250 ml de acetonitrilo acuoso al 50 % se añadieron 9,7 ml (126 mmol) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se ajustó el pH a 7,0 con bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para obtener 5,1 g de un aceite oscuro. El aceite se disolvió en 70 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua y se ajustó el pH a 3,4 con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se diluyó después con un volumen igual de acetato de etilo y se ajustó el pH a 7,5 con bicarbonato de sodio saturado. La capa de acetato de etilo se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener 3,67 gramos (66 %) de producto como un mezcla de isómeros *cis*- y *trans*- de la oxima. NMR ($CDCl_3$) δ 7,2--7,4 (m, 5H), 5,75, 4,7 (s, 1H), 1,1-3,4 (m, 8H), 0,9 (t, 3H): espectro de masas: m/e = 219 (base; m+1), 201.

Preparación 92a

Oxima de (+/-)-6-metil-2-fenil-piperidin-3-ona

Se preparó por un procedimiento similar a la preparación 91a. Espectro de masas 205 (M+1, base), 187.

Preparación 93a

Oxima de 6-propil-2-fenil-piperidin-3-ona

Se preparó por un procedimiento similar a la preparación 91a. Espectro de masas 233 (M+1, base), 215.

Preparación 94a

Oxima de 1,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,3']bipiridinil-3-ona

Se preparó por un procedimiento similar a la preparación 91a. Espectro de masas 191 (M+1, base), 173.

Preparación 95a

6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina.

Se disolvió la oxima de 6-etil-2-fenil-piperidin-3-ona en EtOH (20 ml) y se hidrogenó a 358,5 kPa sobre un catalizador de Níquel Raney recientemente preparado (6,0

g de una mezcla húmeda) durante 20 h. La mezcla se filtró cuidadosamente a través de celita y se concentró. Se preparó la sal ditosilato por tratamiento con ácido *p*-toluenosulfónico (12,3 g, 65 mmol) en MeOH/EtOAc para dar 7,2 g (40 %) de cristales de color blanco sucio. Por recristalización en 2-propanol se obtuvieron 3,80 g (21 %) de un polvo blanco: espectro de masas 205 (base), 188.

Preparación 96a

6-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina.

Se preparó por un procedimiento similar a la preparación 95a. Espectro de masas (M+1) = 191 (base), 174.

Preparación 97a

6-Propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina.

Se preparó por un procedimiento similar a la preparación 95a. Espectro de masas (M+1) = 219 (base), 202.

Preparación 98a

1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,3']bipiridinil-3-ilamina

Se preparó por un procedimiento similar a la preparación 95a. Espectro de masas (M+1) = 176.

Preparación 99a

Resolución de la sal quiral de (+/-)-6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina.

Dibenzoil-L-tartrato de (2S,3S,6S)-6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina

Se disolvieron (+/-)-6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina (102 mg, 0,50 mmol) y ácido (-)-dibenzoiltartárico calentando en 5 ml de 2-propanol y 1 ml de agua. Se determinó que el sólido resultante (26 mg, 25 %) tenía un enriquecimiento del 94 % en el enantiómero (2S, 3S, 6S).

Preparación 78b

Cis-6-Etil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina

A un matraz de fondo redondo secado a la llama, bajo nitrógeno, se añadieron 250 mg (1,07 mmol) de 6-etil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina como un mezcla de isómeros *cis* y *trans* y 5 ml de THF anhidro (TLC Rf = 0,6 para el *trans*; 0,4 para el *cis*; disolvente de elución hexano:acetato de etilo 50:50). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se introdujeron 1,07 ml (1,07 mmol) de solución 1 N de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se sofocó directamente en una solución bien agitada de 2 g de gel de sílice Baker (empaquetado 40µM para cromatografía rápida). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para dar un aceite rojo anaranjado, 0,23 g (92 %) como el deseado isómero cis, *cis*-6-etil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina (TLC Rf =

0,4, hexano:acetato de etilo 50:50). Espectro de masas APCI (m/z) 233 (p+1).

Preparación 79b

(2S,3S,6S)-6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina

A una solución de *cis*-6-etil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina preparada antes (322 mg; 1,39 mmol) en 5 ml de THF a -78 °C se añadieron 1,39 ml (1,39 mmol) de solución 1 M de trietilaluminio en hexano. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de la adición de 1,39 ml (1,39 mmol) de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF y de nuevo se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se trató directamente a -78 °C con 5 ml de solución 6 N de HCl y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 1,81 g de polvo de cinc (27,7 mmol) y después se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se trató después con solución acuosa al 20 % de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío hasta un aceite claro. El aceite se disolvió en acetato de etilo (25 mg/ml) y se trató con 176 mg (0,757 mmol) de ácido canforsulfónico y después se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron para obtener 70 mg principalmente de (2S,3S,6S)-6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina como la sal del ácido canforsulfónico. Espectro de masas APCI (m/z) 204 (p+1).

Preparación 78c

Éster bencílico del ácido *cis*-6-etil-3-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2H-piridin-1-carboxílico

Una solución de *cis*-6-etil-3-nitro-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-piridina (12 g; 29,7 mmol) en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y cloruro de metileno (100 ml) se trató con 5,08 ml (35,6 mmol) de cloroformiato de bencilo. Se agitó rápidamente la mezcla y se calentó a 45 °C durante 3 horas seguido por un retorno a la temperatura ambiente. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa una vez más con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se concentraron y el residuo se trató con éter isopropílico (80 ml). En este punto precipitó un sólido. Sin embargo, en el caso en que no ocurrió ninguna precipitación, se enfrió la mezcla a - 78 °C durante 2 horas. Se recogieron los sólidos como un primera tanda de 4,92 g (45 %). Se obtuvo una segunda tanda desde el filtrado 1,18 g (11 %). Por TLC y NMR se identificó este material como el isómero *cis*, éster bencílico del ácido *cis*-6-etil-3-nitro-2-fenil-1,2,3,4,tetrahidro-2H-piridin-1-carboxílico, ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,4-7,1 (br m, 10H), 6,22 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,25-5,05 (br m), 4,98 (br t), 4,90 (m), 2,8-2,5 (m), 1,0 (t, 3H) ppm. Espectro de masas m/z = 367 (p+1).

Preparación 79c

Éster bencílico del ácido (2S,3S,6S)-6-etil-3-nitro-2-fenil-piperidin-1-carboxílico

En un matraz de tres bocas con entrada de nitrógeno, embudo de adición y barra de agitación magnética se cargaron 81 ml (1,05 mol) de ácido trifluoroacético (TFA) y 80 ml de cloruro de metileno. La solución se enfrió a -15 °C tras lo cual a menudo precipita el TFA como un sólido blanco. El embudo de adición se cargó con 38,75 g (105,8 mmol) de éster bencílico del ácido *cis*-6-etil-3-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-H-piridin-1-carboxílico y 46,4 ml (291,0 mmol) de trietilsilano en 45 ml de cloruro de metileno. Los contenidos del embudo de adición se añadieron lentamente a lo largo de 20 minutos al matraz de reacción y se continuó agitando durante 15 minutos. Se comprobó que la reacción era completa por TLC y después se evaporó en vacío hasta l, como un aceite espeso rojo. El material se usó directamente en la siguiente transformación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,4-7,0 (br m, 10H), 5,95 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,30-4,95 (br m), 3,85 (br t), 4,90 (m), 2,3-2,0 (m), 2,0-1,75 (m), 1,5-1,4 (m), 0,95 (t, 3H) ppm. Espectro de masas m/z = 369 (p+1).

Preparación 80c

(2S,3S,6S)-6-Etil-3-nitro-2-fenil-piperidina

Se disolvió el éster bencílico del ácido (2S,3S,6S)-6-etil-3-nitro-2-fenil-piperidin-1-carboxílico (40 g; 108 mmol) en 80 ml de HBr al 30 % en ácido propiónico a temperatura ambiente. Tuvo lugar una rápida evolución de gas y el producto deseado precipitó después de 3 - 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos de color ocre se recogieron, se lavaron con éter y se secaron en vacío para obtener 29 g de la sal de HBr de (2S,3S,6S)-6-etil-3-nitro-2-fenil-piperidina. ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 7,4-7,2 (br m, 5 H), 5,25 (m, 1H), 4,95 (d), 3,6S (br m,), 2,4-2,0 (m), 1,9-1,55 (m), 0,85 (t, 3H) ppm. Espectro de masas m/z = 235 (p+1).

Preparación 81c

(2S,3S,6S)-6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina.

En una botella de Parr de 250 ml se cargó 1 g (3,18 mmol) de la sal HBr de (2S,3S,6S)-6-etil-3-nitro-2-fenil-piperidina preparada antes en 60 ml de metanol. Se añadió a la solución resultante un exceso de níquel Raney comercial que había sido exhaustivamente lavado con agua desionizada hasta que el sobrenadante tuvo un pH de 7,00. La mezcla de reacción se puso en un hidrogenador Parr a 344,8 kPa y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó en vacío. El residuo se sometió a reparto entre cloruro de metileno y NaOH 1 N. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y después se secaron y se evaporaron para dar 0,47 g (72 %) de la 6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina racémica cruda. Este racemato se resolvió por medio de la formación de una sal con ácido (-)-

O,O'-dibenzoil-L-tartárico en isopropanol-agua. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,4-7,2 (br m, 5H), 4,05 (d), 3,0 (br t), 2,90 (m), 1,98 (m), 1,75 (m), 1,6-1,4 (m), 0,80 (t, 3H) ppm. Espectro de masas m/z = 205 (p+1).

Ejemplo 85

5-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1a,2,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina [o (2S,3S,6S)-6-etil-2-fenil-piperidin-3-il-amina o (2R,3R,6R)-6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina] con 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído [o (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído o (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído). Punto de fusión: 231 -234 ºC (con descomposición); ^{1}H-NMR (dihidrocloruro, 400 MHz, CD_3OD): δ 0,48 (app, q, J = 5,0 Hz, 1H), 1,02 (t, J - 7,5 Hz, 3H), 1,64 (ddd, J = 4,2, 9,1, 9,1 Hz, 1H), 1,70-1,85 (comp, 3H), 2,21 (ddd, J = 5,0, 7,5, 9,5 Hz, 1H), 2,35-2,50 (comp, 3H), 2,61 (ddd, J = 8,3, 8,3, 5,5 Hz, 1H), 3,28 (s, 3 H), 3,61 (m, 1H), 3, 71 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,14 (ab q, J = 13,3, 6,2 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 4,97 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 7,59-7,60 (m, 3 H), 7,80-7,82 (m, 2H). Espectro de masas APCI (m/z) 420 (p+ 1).

Ejemplo 86

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1a,2,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina [o (2S,3S,6S)-6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina o (2R,3R,6R)-6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina] con 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído [o (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído o (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído]. Espectro de masas APCI (m/z) 406 (p+1).

Ejemplo 87

6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1a,2,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6-propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina [o (2S,3S,6S)-6-propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina o (2R,3R,6R)-6-propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina] con 6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído [o (1S,1aR)-6-me-

toxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído o (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído]. Espectro de masas APC I (m/z) 434 (p+ 1).

Ejemplo 88

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6-propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina [o (2S,3S,6S)-6-propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina o (2R,3R,6R)-6-propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina] con 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído. Espectro de masas APCI (m/z) 422 (p+1).

Ejemplo 89

7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina [o (2S,3S,6S)-6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina o (2R,3R,6R)-6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina] con 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído. Espectro de masas APCI (m/z) 408 (p+1).

Ejemplo 90

6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina [o (2S,3S,6S)-6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina o (2R,3R,6R)-6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina] con 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído. Espectro de masas APCI (m/z) 394 (p+1).

Ejemplo 91

Hidrocloruro de 7-[((2S,3S,6S)-6-isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6-isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamina con 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído. Espectro de masas calculado para $C_{25}H_{30}N_3O_2$ (M+1) 423; encontrado 423.

Ejemplo 92

7-[((2S,3S,6S)-6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6-isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamina con 2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-

tetrahidro-[1,5]naftiridina-3-carbaldehído. Espectro de masas calculado para $C_{25}H_{34}N_4O_2$ (M+1) 423; encontrado 423.

Ejemplo 100

3-Bencilamino-3-metil-butan-1-ol.

A una suspensión de ácido 3-bencilamino-3-metil-butírico (1,00 g, 4,83 mmol) en THF se añadió borano (9,7 mmol, 9,7 ml de una solución 1,0 M en THF). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se sofocó vertiéndola sobre una mezcla de HCl 1 M y hielo triturado. La mezcla se neutralizó con K_2CO_3 y se extrajo 1x con $CHCl_3$. El material se secó pasándolo a través de un algodón y se concentró para dar 441 mg (47 %) del compuesto del epígrafe: Rf 0,40 (MeOH/$CHCl_3$ 12:88).

Preparación 101

Éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-carbámico

A 3-bencilamino-3-metil-butan-1-ol (3,75 g, 36,0 mmol) en 30 ml de THF y 76 ml de agua se añadió $NaHCO_3$ (4,0 g, 47,6 mmol) seguido por dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,8 g, 36 mmol). Después de agitar durante toda la noche, se lavó la mezcla con $NaHSO_4$ 2 M (3 x 30 ml) seguido por salmuera. Por concentración se obtuvieron 5,13 g (70 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro: espectro de masas (M - 100) = 103.

Preparación 102

Éster *terc*-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-carbámico (6,0 g, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (20,0 g, 44 mmol). Después de agitar durante toda la noche se añadieron 50 ml de agua seguido por $NaHCO_3$ y $Na_2S_2O_3$. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 min y se extrajo después con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron para dar 3,26 g (54 %) de un aceite naranja. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Preparación 103

Éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroxi-1,1-dimetil-4-nitro-butil)-carbámico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico (3,20 g, 1 6 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió nitrometano (976 mg, 16 mmol) seguido por una solución de NaOH (640 mg en 1,6 ml de agua) añadida gota una gota. El pH de la solución se redujo hasta aproximadamente 6,0 con HOAc y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. Por cromatografía (hexano/EtOAc 9:1) se obtuvieron 2,17 g (52 %) de un aceite de color amarillo pálido: espectro de masas 144.

Preparación 104

Éster *terc*-butílico del ácido (1,1-dimetil-4-nitro-but-3-enil)-carbámico

Se añadió al éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroxi-1,1-dimetil-4-nitro-butil)-carbámico (2,00 g, 7,6 mmol) y trietilamina (2,73 g, 27,0 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 a -10 °C gota a gota cloruro de metanosulfonilo a lo largo de 5 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Los extractos se lavaron secuencialmente con HCl 1 %, agua y salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. Por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 10:1) se obtuvieron 1,07 g (60 %) de un aceite incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,1-7,4 (comp, 2 H), 2,72 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 1,46 (s, 9 H), 1,31 (s, 6H).

Preparación 105

Éster *terc*-butílico del ácido (1,1-dimetil-4-nitro-butil)-carbámico

Al éster *terc*-butílico del ácido (1,1-dimetil-4-nitro-but-3-enil)-carbámico (2,0 g, 8,2 mmol) en 20 ml de EtOH se añadió $NaBH_4$ (500 mg, 13,5 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y después se sofocó con NH_4Cl saturado (40 ml). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. Por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 10:1) se obtuvieron 1,57 g (78 %) de un aceite incoloro: espectro de masas m/e = 147 (M-100).

Preparación 106

Trifluoroacetato de 1,1-dimetil-4-nitro-butilamina

Al éster *terc*-butílico del ácido (1,1-dimetil-4-nitro-butil)-carbámico (1,0 g, 4,0 mmol) en 25 ml de CH_2Cl_2 a -10 °C se añadieron 2,5 ml de TFA. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo seguimiento de la misma por TLC. Cuando se demostró que era completa por análisis de TLC, la mezcla se concentró para dar los 518 mg (88 %) del compuesto del epígrafe como un aceite naranja: espectro de masas m/e = 147 (M+1).

Preparación 107

trans-2,2-Dimetil-5-nitro-6-fenil-piperidina.

A 1,1-dimetil-4-nitro-butilamina (0 mg, 0,344 mmol) en 1 ml de MeOH se añadieron NH_4OAc (53 mg, 0,69 mmol) y benzaldehído (69 mg, 0,688 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con $CHCl_3$. Los extractos se secaron por filtración a través de algodón y se concentraron. Por cromatografía (hexano/EtOAc 20:1) se obtuvieron 17 mg (21 %) de un sólido blanco: espectro de masas m/e = 235 (M + 1).

Preparación 108

cis-2,2-Dimetil-5-nitro-6-fenil-piperidina.

Se disolvió la *trans*-nitropiperidina (500 mg, 2,45 mmol) en 10 ml metanol y se trató con 4 ml de solución de NaOMe al 25 %/MeOH. Después de agitar durante 30 min, se añadió la reacción gota una gota a una suspensión de 5 g de gel de sílice en EtOAc. Se separó el gel de sílice por filtración y se concentró el filtrado. Por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9) se obtuvieron 155 g (32 %) del compuesto del epígrafe y 227 mg del material de partida *trans*. Compuesto del epígrafe: espectro de masas m/e 205 (M+1).

Preparación 109

6,6-Dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamina.

A 2,2-dimetil-5-nitro-6-fenil-piperidina en 0,4 ml de THF se añadieron 0,2 ml de HCl 6 M y 100 mg (1,5 mmol) de polvo de cinc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se demostró que era completa por análisis por TLC. La mezcla se filtró a través de celita, lavando con 5 ml de agua. La solución acuosa se lavó con Et_2O (3 x 5 ml) y después se alcalinizó con NaOH 1 N hasta pH = 12. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ y los extractos se secaron por filtración a través de una torunda de algodón y se concentraron para dar 6 mg (69 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro: espectro de masas m/e = 205 (M + 1).

Ejemplo 93

7-[(6,6-Dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Por un procedimiento similar a los ejemplos anteriores 9 y 9A: se preparó por la reacción de 6,6-dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamina con 6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbaldehído. Espectro de masas calculado para $C_{25}H_{34}N_3O_2$ (M+1) 408; encontrado 408

Preparación 110

3-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[2,3']bipiridinil-6-ona

Al éster metílico del ácido 4-nitro-butírico (29,4 g, 200 mmol) en 350 ml de EtOH se añadió piridin-3-carboxaldehído (21,4 g, 200 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante toda la noche, y después se enfrió a la temperatura de un baño de hielo. Los sólidos se recogieron por filtración, lavando con EtOH frío seguido por éter para dar 36,8 g (83 %) de un sólido de color amarillo pálido: espectro de masas m/e = 221 (M+1).

Preparación 111

3,3-Dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[2,3']bipiridinil-6-ona

La lactama 3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[2,3']bipiridinil-6-ona se disolvió en metóxido de sodio metanólico 2,6 M (160 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Después se añadió la solución gota una gota a ácido sulfúrico metanólico 4 M (300 ml) a -10 °C. La solución verde resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El conjunto del metanol se separó a vacío y el líquido viscoso resultante se diluyó con 300 ml de CH_2Cl_2. Con agitación, la mezcla se diluyó cuidadosamente con 1 litro de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (6 x 500 ml) y los extractos se secaron pasándolos a través de algodón y se concentraron. El residuo se volvió a concentrar en 250 ml de EtOAc hasta casi sequedad. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con Et_2O/EtOAc 1:1 enfriado con hielo seguido por Et_2O para dar 13,2 g (41 %) de un sólido blanco: espectro de masas *m/e* = 237 (M+1), 205.

Preparación 112

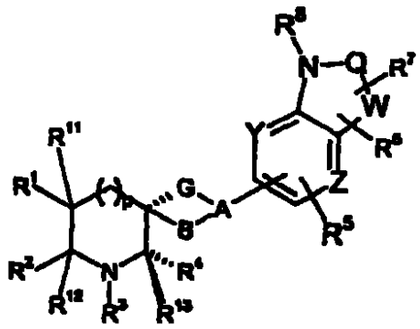
3,3-Dimetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[2,3']bipiridinilo

A 3,3-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[2,3']bipiridinil-6-ona (1,0 g, 421 mmol) en 3 ml de THF se añadió el complejo borano-dimetilsulfuro (3,0 ml, 6,0 mmol de una solución 2 M en THF) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y después se sofocó con metanol y se calentó a reflujo durante 2 h. El metanol se separó en vacío y el residuo se sometió a reparto entre agua y cloroformo. La mezcla se acidificó a pH = 3 y se lavó con $CHCl_3$ (3 x 10 ml). El material acuoso se alcalinizó después a pH = 8 con $NaHCO_3$ sólido y después se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 15 ml). Los extractos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 812 mg (86 %) de un aceite de color amarillo pálido: espectro de masas *m/e* = 223.

416

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



I

donde Q es C=NH, $C=CH_2$, C=S, C=O, SO o SO_2;

A es CH, CH_2, C-alquilo (C_1-C_6), CH-alquilo (C_1-C_6), $C(CF_3)$ o $CH(CF_3)$, con la condición de que cuando B está presente, A debe ser o CH, o C-alquilo (C_1-C_6) o $C(CF_3)$;

B está ausente o es metileno o etileno;

cada uno de Y y Z es N o CH, con la condición de que Y y Z no pueden ser ambos N;

G es $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ u $O(CH_2)_q$, donde q es cero o uno;

W es un grupo de unión de un carbono (esto es, metileno) o un grupo de unión saturado o insaturado de dos o tres carbonos, donde cada uno de los anteriores grupos W puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente R^7 o dos sustituyentes R^7 y R^8, o W es un grupo de unión de un carbono que forma, junto con una cadena de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos que forma, junto con una cadena separada de 1, 2 o 3 carbonos, un anillo condensado de 3, 4 o 5 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos, donde uno de los dos carbonos de la cadena forma, junto con una cadena separada de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

p es cero, uno o dos;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, COR^9, CO_2R^9, fenilo opcionalmente sustituido, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido donde uno de los grupos CH_2 de dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con un azufre, oxígeno o grupo carbonilo y donde dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre hidroxi, oxo, fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, halo, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, y alcoxi

(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 se seleccionan, independientemente, entre anillos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, y anillos bicíclicos saturados o insaturados de 8 a 12 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde dichos heteroátomos se seleccionan, independientemente, entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que no puede haber dos átomos de oxígeno adyacentes en el anillo o dos átomos de azufre adyacentes en el anillo en ninguno de los anillos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos, y con la condición de que los anillos heterocíclicos formados por NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$ deben contener al menos un átomo de nitrógeno;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados, entre oxo, hidroxi, tioxo, halo, ciano, fenilo, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, donde m es cero, uno o dos y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo, CF_3, metoxi y fenilo;

y donde los grupos fenilo de R^3 y los sustituyentes fenilo en los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, donde m es cero, uno o dos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

cada uno de R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6) y ciano;

o R^1 y R^2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R^2 y R^3, junto con el carbono y el nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condi-

ción de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o R^1 y R^2, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^1 y R^2 o por R^2 y R^3, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre halo, oxo, NR^9R^{10}, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

o R^{12} y R^{13}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, o R^{12} y R^{13}, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^{12} y R^{13}, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre NR^9R^{10}, halo, fenil-S-, fenil-SO-, fenil-SO_2-, oxo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

con la condición de que no más de uno de R^1 y R^2, R^2 y R^3, y R^{12} y R^{13} pueden formar un anillo;

R^4 se selecciona entre fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-tienilo, y pirimidilo, donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, seleccionados, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

R^5 y R^6 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres áto-

mos de flúor, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_8), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

R^6 y R^7 se seleccionan, independientemente, entre -SO-alquilo (C_1-C_8), -SO_2-alquilo (C_1-C_8), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_8), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

cada R^9 y cada R^{10} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), hidroxi-alquilo (C_1-C_8), fenilo y CF_3;

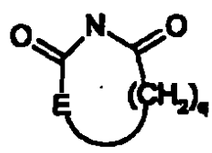
o R^9 y R^{10} cuando R^3 es NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$, pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

y donde los grupos fenilo en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 y el resto fenilo de fenil-alquilo (C_1-C_2) en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

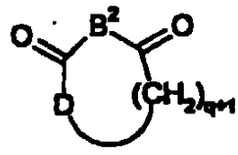
con la condición de que: (a) R^8 no puede ser halo, hidroxi, ciano, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi (C_1-C_8) sustituido o sin sustituir o metilo sustituido con 1-3 átomos de flúor; y (b) cuando Q es C=O o C=S, e Y y Z son ambos carbono, y W es un grupo metileno, etileno o propileno que está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_8) o alquilo (C_1-C_8) sustituido con flúor, y todos los R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} son hidrógeno y R^5, R^6, R^7 y R^8 se seleccionan entre hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, entonces R^3 no puede ser hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, donde dicho anillo heterocíclico se selecciona entre los siguientes: *pirimidinilo, benzoxazolilo, 2,3-dihidro-3-oxobencisosulfonazol-2-ilo, morfolin-*1-ilo, tiomorfolin-1-ilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, furilo, piridilo, isotiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo, tiazolilo y tienilo y los grupos de las fórmulas



y



donde B^2 y D se seleccionan entre carbono, oxígeno y nitrógeno, y al menos uno de B^2 y D es distinto de carbono; E es carbono o nitrógeno; q es un número entero de 1 a 5; uno cualquiera de los átomos de carbono de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o espiroalquilo (C_1-C_6); y o bien un par cualquiera de los átomos de carbono de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede formar un puente por medio de una unión de uno o dos átomos de carbono o bien un par cualquiera de los átomos de carbono adyacentes de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede formar, junto con uno a tres átomos de carbono que no son miembros del anillo que contiene el carbonilo, un anillo carbocíclico (C_3-C_8) condensado.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B está ausente y A es CH_2.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es un grupo carbonilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y y Z son ambos CH.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es hidrógeno.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es CO_2R^9.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B está ausente, G es NH y A es CH_2.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, donde W es etileno.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es fenilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es fenilo y R^8 es hidrógeno.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, donde p es uno.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6).

16. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6) donde la configuración estereoquímica en el carbono quiral al que está unido R^2 es "S".

17. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es 2-, 3- o 4-piridilo.

18. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^{12} se seleccionan, independientemente, entre metilo y etilo.

19. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es CH.

20. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es un grupo carbonilo.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es CH y Z es nitrógeno.

22. Un compuesto según la reivindicación 2, donde Q es un grupo carbonilo.

23. Un compuesto según la reivindicación 2, donde Y es CH y Z es CH.

24. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=O y W es metileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=O y W es etileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

26. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es SO.

27. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es SO_2.

28. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es nitrógeno y Z es CH.

29. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=S.

30. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^8 es hidrógeno.

31. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un anillo heterocíclico.

32. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico.

33. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico seleccionado entre imidazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, y 5-oxo-pirrolidin-2-ilo.

34. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es piridilo opcionalmente sustituido.

35. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^{12} se seleccionan de alquilo (C_1-C_3).

36. Un compuesto según la reivindicación 32, donde Q es un grupo carbonilo.

37. Un compuesto según la reivindicación 2, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

38. Un compuesto según la reivindicación 2, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

39. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^3 es hidrógeno.

40. Un compuesto según la reivindicación 3, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

41. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^3 es CO_2R^9.

42. Un compuesto según la reivindicación 3, donde G es NH.

43. Un compuesto según la reivindicación 3, donde W es etileno.

44. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es fenilo.

45. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es fenilo y R^8 es hidrógeno.

46. Un compuesto según la reivindicación 3, donde p es uno.

47. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6).

48. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6) donde la configuración estereoquímica en el carbono quiral al que está unido R^2 es "S".

49. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es 2-, 3- o 4-piridilo.

50. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 y R^{12} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

51. Un compuesto según la reivindicación 3, donde tanto R^2 como R^{12} son distintos de hidrógeno.

52. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH.

53. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH y Z es CH.

54. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH y Z es nitrógeno.

55. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es C=O y W es metileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

56. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es C=O y W es etileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

57. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es SO.

58. Un compuesto que se selecciona de los isómeros y mezclas de isómeros de los siguientes compuestos, donde dichos isómeros y mezclas de isómeros tienen la configuración estereoquímica representada en la fórmula estructural I:

7-[(1-Dimetilaminoacetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-

1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-3-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Ciclopropoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(5-Cloro-2-metoxi-bencil)-(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-il)-amina;
6-Metoxi-1-metil-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[[1-(Imidazol-1-il-acetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;.
1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-2-il-etanona;
1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-3-il-etanona;
1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-4-il-etanona;
2-Imidazol-1-il-1-[3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-etanona;
2-Dimetilamino-1-[3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-etanona;
3-(2-Benciloxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;
1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona;
(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
7-[[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
[1-(2-Imidazol-1-il-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
7-[[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(5-Cloro-2-etoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
Dibenzofuran-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
[3-(Indan-2-iloxi)-4-metoxi-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-[(2-Fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-croman-4-ona;
(5-Metil-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(2,2-Dimetil-croman-6-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(1H-Benzoimidazol-5-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
1-{2-[(2-Fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-fenil)-pirrolidin-2-ona;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-[3-(piridin-2-iloxi)-bencil]-amina;
[3-(4-Metoxi-fenoxi)-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(4-Fenoxi-bencil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
Furan-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Metil-furan-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3-Metil-tiofen-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)amina;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-tiofen-3-ilmetil-amina;
(3-Metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
Benzofuran-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Etil-furan-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
5-Cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Metoxi-7-{[1-(2-metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3-Fenoxi-bencil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
Furan-3-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5,7-Dimetoxi-1H-indol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(4-Oxi-quinoxalin-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-quinoxalin-2-ilmetil-amina;
7-{[1-(2,3-Dihidroxi-propil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-[2-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-3-il]-amina;
6-Etoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
3-(2-Ciclopropoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;
[1-(2-Metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
6-Hidroxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-{[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]dec-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-

ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
[3-Cloro-2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-4-ilmetil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
7-Isopropoxi-1-metil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-1-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-{[1-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-{[1-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(1-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
5-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-Etil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-Metanosulfonil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

8-Fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,4-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-2-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-(7-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiobenzo[c[1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

5-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftaten-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

59. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

5-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[((2S,3S,6S)-6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6,6-Dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[((2S,3S,6S)-6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

5-[(5-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(5-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-5-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2λ6-benzo[c][1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-espirociclopropil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopentil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclohexil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(1S,2S,5R)-(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(1R,2R,5S)-(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-((1S,2S,5R)-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-amina;

(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-((1R,2R,5S)-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-amina;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(1S,2S,5R)-(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-amina)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-216-benzo[c][1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60. Un compuesto según la reivindicación 59, seleccionado del grupo constituido por:

Monohidrocloruro de 5-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de 6-metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

Monohidrocloruro de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-

430

1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Monohidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Monohidrocloruro de 7-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Monohidrocloruro de 6-metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Monohidrocloruro de 5-[(5-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Monohidrocloruro de 6-metoxi-3-metil-5-[(5-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona; y
Monohidrocloruro de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-5-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona.

61. Un compuesto según la reivindicación 59, seleccionado del grupo constituido por:
Mono-(D)-lactato de 5-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de (1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de (1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de (1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de (1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de (1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de (1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-

1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Mono-(D)-lactato de 7-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Mono-(D)-lactato de 5-[(5-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-((5-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona; y
Mono-(D)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-5-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa(a]naftalen-2-ona.

62. Un compuesto según la reivindicación 59, seleccionado del grupo constituido por:
Mono-(L)-lactato de 5-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de (1S,1aR)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de (1R,1aS)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa(a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de (1R,1aS)-5-[(2S,3S,6S)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de (1S,1aR)-5-[(2R,3R,6R)-(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de (1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de (1R,1aS)-6-metoxi-3-metil-5-[(2S,3S,6S)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(1S,1aR)-6-metoxi-3-metil-5-[(2R,3R,6R)-(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-

1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Mono-(L)-lactato de 7-[(6-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
Mono-(L)-lactato de 5-[(5-etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(5-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona; y
Mono-(L)-lactato de 6-metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-5-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona.

63. Un compuesto que se selecciona de los isómeros y mezclas de isómeros de los siguientes compuestos, donde dichos isómeros y mezclas de isómeros tienen la configuración estereoquímica representada en la fórmula estructural I:
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[(6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[(6-*Terc*-butil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[(6-Isobutil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,3']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiobenzo[c[1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclohexano-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopentil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-(-4-fluorofenil)-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,2']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-5-metoxi-1,1-dimetil-indan-2-ona;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

64. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastornos afectivos estacionales y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de perturbación del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirio o alucinaciones, episodios psicóticos

de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos de humor tales como los principales trastornos depresivos graves; trastornos de humor asociados con trastornos psicóticos tales como manía y depresión agudas asociadas con trastornos bipolares, trastornos de humor asociados con esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno de autismo y trastorno de la conducta en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

65. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a la enfermedad del HIV, trauma craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo las disquinesias paroxísticas familiares, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome aquinético-rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a anfetaminas), cafeína, derivados del cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abandono, delirio por intoxicación y delirio por abandono; comportamientos adictivos tales como la adicción al juego; epilepsia; síndrome de Down; dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo la neuropatía diabética y la inducida por quimioterapia, y neuralgia post-herpes, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas tales como infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un com-

puesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

66. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con exceso de secreción de mucosidades, tales como la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis cística, síndrome del distrés respiratorio del adulto, y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de Reiter, síndrome de Raynaud, antropatías, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, asma, prurito y eritema solar; alergias tales como eczema y rinitis, y otras alergias; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; condiciones oftálmicas asociadas con la proliferación celular tales como la vitreorretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

67. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por neoplasmas, incluyendo los tumores de mama, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, neurogangioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

68. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo los trastornos gastrointestinales inflamatorios tales como la enfermedad de inflamación del intestino, trastornos causados por *helicobacter pylori* y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

69. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome del hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo de los tejidos trasplantados y trastornos relacionados con el aumento o supresión de la inmunidad tales como lupus eritematoso sistémico; extra-

vasación plasmática resultante de la quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia del músculo detrusor de la vejiga, inflamación del tracto urinario e incontinencia, incluyendo incontinencia urinaria con tenesmo, vejiga superactiva, incontinencia por estrés e incontinencia mixta; enfermedades con fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fasciolíasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynaud; angiogénesis; trastornos cardiovasculares; trastornos de la conducta alimentaria, tales como la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de fatiga crónica; disfunciones sexuales incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil del varón; síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; fibromialgia; y enfermedades reumáticas tales como fibrositis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

70. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánime, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastornos afectivos estacionales y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de perturbación del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirio o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos de humor tales como los principales trastornos depresivos graves; trastornos de humor asociados con trastornos psicóticos tales como manía y depresión agudas asociadas con

trastornos bipolares, trastornos de humor asociados con esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno de autismo y trastorno de la conducta, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

71. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a la enfermedad del HIV, trauma craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debida a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo las disquinesias familiares paroxísticas, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome aquinético-rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a anfetaminas), cafeína, derivados del cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abandono, delirio por intoxicación y delirio por abandono; comportamientos adictivos tales como la adicción al juego; epilepsia; síndrome de Down; dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo la neuropatía diabética y la inducida por quimioterapia, y neuralgia post-herpes, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas tales como infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

72. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición selec-

cionado del grupo constituido por enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con exceso de secreción de mucosidades, tales como la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis cística, *síndrome del distrés respiratorio del adulto*, y *broncoespasmo*; *enfermedades inflamatorias* tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de Reiter, síndrome de Raynaud, antropatías, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, asma, prurito y eritema solar; alergias tales como eczema y rinitis, y otras alergias; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; condiciones oftálmicas asociadas con la proliferación celular tales como la vitreorretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

73. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por neoplasmas, incluyendo los tumores de mama, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, neurogangioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

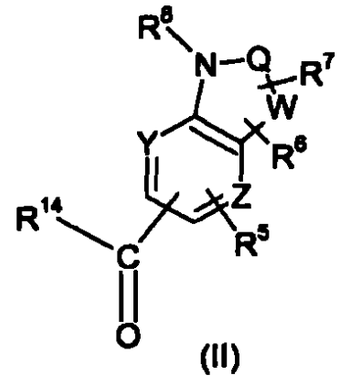
74. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo los trastornos gastrointestinales inflamatorios tales como la enfermedad de inflamación del intestino, trastornos causados por *helicobacter pylori* y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

75. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome del hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo de los tejidos trasplantados y trastornos relacionados con el aumento o supresión de la inmunidad tales como lupus eritematoso sis-

439

térmico; extravasación plasmática resultante de la quimioterapia con citoquinas; trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia del músculo detrusor de la vejiga, inflamación del tracto urinario e incontinencia, incluyendo incontinencia urinaria con tenesmo, vejiga superactiva, incontinencia por estrés e incontinencia mixta; enfermedades con fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynaud; angiogénesis; trastornos cardiovasculares; trastornos de la conducta alimentaria, tales como la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de fatiga crónica; disfunciones sexuales incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil del varón; síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; fibromialgia; y enfermedades reumáticas tales como fibrositis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

76. Un compuesto de la fórmula



(II)

donde Q es C=NH, $C=CH_2$, C=S, C=O, SO o SO_2;

cada uno de Y y Z es N o CH, con la condición de que Y y Z no pueden ser ambos N;

W es un grupo de unión de un carbono (esto es, metileno) o un grupo de unión saturado o insaturado de dos o tres carbonos, donde cada uno de los anteriores grupos W puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente R^7 o dos sustituyentes R^7 y R^8, o W es un grupo de unión de un carbono que forma, junto con una cadena de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos que forma, junto con una cadena separada de 1, 2 o 3 carbonos, un anillo condensado de 3, 4 o 5 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos, donde uno de los dos carbonos de la cadena forma, junto con una cadena separada de 2, 3, 4 o 5 car-

440

00447

bonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

R^5 y R^8 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

R^6 y R^7 se seleccionan, independientemente, entre -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

cada R^9 y cada R^{10} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6), fenilo y CF_3;

y donde los grupos fenilo en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 y el resto fenilo de fenil-alquilo (C_1-C_2) en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor; y

R^{14} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o CF_3;

con la condición de que: (a) R^8 no puede ser halo, hidroxi, ciano, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi (C_1-C_6) sustituido o sin sustituir o metilo sustituido con 1-3 átomos de flúor;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

77. Un compuesto según la reivindicación 76, seleccionado del grupo constituido por:

5-Dimetoximetil-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-azaciclopropa[a]naftalen-2-

ona;

(1S,1aR)-5-Dimetoximetil-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-azaciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(1R,1aS)-5-Dimetoximetil-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-azaciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbadehído;

(1S,1aR)-6-Metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído;

(1R,1aS)-6-Metoxi-3-metil-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-3-azaciclopropa[a]naftalen-5-carbaldehído;

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carbaldehído;

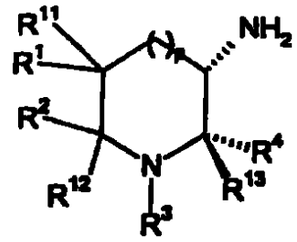
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído;

3-Metoxi-8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-carbaldehído;

2-Metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-carbaldehído;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

78. Un compuesto de la fórmula T-NH_2 donde T-NH_2 es



y donde p es cero, uno o dos;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, COR^9, CO_2R^9, fenilo opcionalmente sustituido, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido donde uno de los grupos CH_2 de dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con un azufre, oxígeno o grupo carbonilo y donde dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre hidroxi, oxo, fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, halo, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, y alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 se seleccionan, independientemente, entre anillos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos

en el anillo, y anillos bicíclicos saturados o insaturados de 8 a 12 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde dichos heteroátomos se seleccionan, independientemente, entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que no puede haber dos átomos de oxígeno adyacentes en el anillo o dos átomos de azufre adyacentes en el anillo en ninguno de los anillos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos, y con la condición de que los anillos heterocíclicos formados por NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$ deben contener al menos un átomo de nitrógeno;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados, entre oxo, hidroxi, tioxo, halo, ciano, fenilo, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, donde m es cero, uno o dos y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo, CF_3, metoxi y fenilo;

y donde los grupos fenilo de R^3 y los sustituyentes fenilo en los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, donde m es cero, uno o dos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

cada uno de R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6) y ciano;

o R^1 y R^2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R^2 y R^3, junto con el carbono y el nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o R^1 y R^2, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^1 y R^2 o por R^2 y R^3, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes

o un sustituyente, independientemente seleccionados entre halo, oxo, NR^9R^{10}, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

o R^{12} y R^{13}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, o R^{12} y R^{13}, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^{12} y R^{13}, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre NR^9R^{10}, halo, fenil-S-, fenil-SO-, fenil-SO_2-, oxo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

con la condición de que no más de uno de R^1 y R^2, R^2 y R^3, y R^{12} y R^{13} pueden formar un anillo;

R^4 se selecciona entre fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-tienilo, y pirimidilo, donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, seleccionados, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

cada R^9 y cada R^{10} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6), fenilo y CF_3;

o R^9 y R^{10} cuando R^3 es NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$, pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

79. Un compuesto según la reivindicación 78, seleccionado del grupo constituido por:

6-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;

(2S,3S,6S)-6-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
(2R,3R,6R)-6-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
(2S,3S,6S)-6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
(2R,3R,6R)-6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
5-Metil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
5-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
5-propil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
5,5-dietil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
5,5-dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
6,6-dimetil-2-fenil-piperidin-3-ilamina;
8-Bencil-1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina;
(1S,2S,5R) o (1 R,2R,5S)-1-Fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

445

COMPUESTOS QUE CONTIENEN BENZAMIDO-PIPERIDINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Resumen

La presente invención se refiere a ciertos compuestos que contienen benzamido-piperidina y compuestos relacionados que presentan actividad como antagonistas del receptor NK-1, (por ejemplo, los antagonistas del receptor de la sustancia P), a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en el tratamiento y prevención de trastornos del sistema nervioso central, trastornos inflamatorios, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, trastornos gastrointestinales, trastornos causados por el *helicobacter pylori*, trastornos del sistema inmunitario, incontinencia urinaria, dolor, migraña, emesis, angiogénesis y otros trastornos.

PATENT COOPERATION TREATY

00454 459

446

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LUMB, J. Trevor
c/o Simpson, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	21.06.2002
Applicant's or agent's file reference: PC0723/20161	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB01/00629	06/04/2001	10/04/2000

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	MORANCHO, N Tel.+49 89 2399-2718

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
PC0723/20161		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB01/00629	06/04/2001	10/04/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/14		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☒ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations suporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
30/07/2001	21.06.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Friebel, F. Telephone No. +49 89 2399 8552

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

00455 448

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB01/00629

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:
Description, pages:

1-180 as originally filed

Claims, No.:

1-79 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ *the entire international application.*

☒ claims Nos. 64-69, 76 (in part).

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 64-69 - IA relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 76 (in part).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

☐ restricted the claims.

☐ paid additional fees.

☐ paid additional fees under protest.

☐ neither restricted nor paid additional fees.

00458 450

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB01/00629

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-75,77,79
	No:	Claims	76, 78
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	6,7,37,38,40,76-79
	No:	Claims	1-5,8-36,39,41-75
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-63,70-79
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
   see separate sheet

points III, IV:

As concerns the non-unity objection the IPEA agrees with the Search Examiner. As concerns the intermediate claim 76 which is covered by the Search Report only in part, reference is made to the detailed reasoning given by the Search Examiner which is annexed to the Search Report (Further Information).

Claims 64-69 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

point V:

The present application claims in the first line N-heterocyclic compounds of the formula I which show activity as substance P antagonists. The basic structural feature of said compounds are two N-heterocyclic substructures which are linked by a bridging member which in itself can be cyclic; see the definition of the bivalent radical B. Furthermore, an important structural feature is the ring member Q of the benz-annelated n-heterocyclic part (the right hand part of formula I) which in its broadest sens denotes an exocyclic double bond. Since the bridged binuclear structure is already known from the Applicant's earlier application **WO 97/03066** (D1) which also deals with substance P antagonists, the distinct meanings of the ring member Q has been taken by the Search Examiner to split up the subject-matter of Claim 1 into 5 different inventions.

Because of said document D1 Claim 1 contains a disclaimer added at the end: proviso (b). The compounds 1 to 23 explicitely disclosed in D1 (see the Table on page 43) are therefore not novelty destroying; for the subject-matter of Claims 1 to 75 the requirement of Art.33(2) PCT is formally met.

However, compounds of the formula I which do not contain a cyclic bridging element -G/B/A- are deemed to be obvious in the light of D1 (Art.33(3) PCT). This applies for compounds wherein Q is C(=O) and C(=S) - comparable compounds are given in the previously mentioned Table of D1 - as well as for compounds with the other meanings of Q which are looked at as isosteres. In case the compounds

with a linear bridging element (B is absent) are maintained in the reg.phase before the EPO comparative data should be filed.

Before turning to the intermediate claims reference is made to the proviso (a) which indicates that there is further prior art the Applicant may be aware of. If this is the case, the Applicant should acknowledge this prior art and file copies thereof when entereing into the nat./reg.phase.

As concerns the intermediate claims 76 and 78 dealing with the respective two n-heterocyclic building blocks the Search Report quotes a number of documents which are relevant under Art.33(2) PCT.

Claim 76:
US 3539584 (D2); see the 5-acyl derivatives given in col.5
EP 0122494 (D3); see the starting compound of Example 19

Claim 78:
F.M.CORDERO et al. Tetrahedron 50/44, 12713 (1994) (D4); Scheme 8, compound 32 on page 12720
WO 92/06079 (D5); examples 4,5 - the starting material
US 5604252 (D6); the amino group containing intermediates of examples 2 and 9 mentioned in col. 30 and 36, respectively
WO 99/58500 (D7); the compound of example 5.

As concerns inventive step it is to be noted that the use of the respective amine as well as the formyl compounds as precursors for the synthesis of the dinuclear bridged end products is already known from D1; reference is made to the various reaction schemes on pages 5 to 8 of this document.

For the assessment of the present claims 64-69 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such

a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

as concerns formal matters the following is to be noted:
In the foregoing paragraph the bridging element -G/B/A- has been already briefly adressed. This structural feature is deemed to be pertinent to the compounds claimed and should therefore be defined in Claim 1 as clearly as possible. At present this seemes not to be the case (Art.6 PCT).

➡ Reference is made to the proviso in line 11 on page 181 which requires : '... that when q is zero, G is NH_2, SH or OH.'
This has two consequences:
1). if B is absent, there is no link between both halfs of the binuclear compound and
2). if B is methylene or ethylene, the bridging members B plus A denote a simple alkylene bridge without any heteroatom which however seems to be compulsory to the compounds claimed.

➡ Another point is the definition of the radicals R^6 and R^7 which does <u>not</u> englobe hydrogen. This requires the N-heterocyclic part of the right hand bicyclic moiety to be substituted (in addition to an optional substitent at the ring nitrogen; see R^8). This is in contradiction to various of the compounds given in the description; see for instance the formulae I(b) on page 51 and I(c) on page 54.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 October 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/77100 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/14, 413/14, 405/14, 471/10, 491/10, 401/12, A61K 31/5395, A61P 25/00, 11/00, 1/00

(21) International Application Number: PCT/IB01/00629

(22) International Filing Date: 6 April 2001 (06.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/195,922 10 April 2000 (10.04.2000) US
60/212,922 20 June 2000 (20.06.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: ARNOLD, Eric, Platt [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). CHAPPIE, Thomas, Allen [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). HUANG, Jianhua [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). HUMPHREY, John, Michael [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). NAGEL, Arthur, Adam [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). O'NEILL, Brian, Thomas [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). SOBOLOV-JAYNES, Susan, Beth [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). VINCENT, Lawrence, Albert [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London, W1G 8ER (GB).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

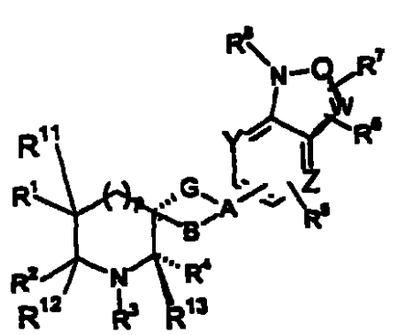
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
7 March 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BENZOAMIDE PIPERIDINE COMPOUNDS AS SUBSTANCE P ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to certain benzoamide piperidine containing compounds of formula I and related compounds that exhibit activity as NK-1 receptor antagonists, (e.g., substance P receptor antagonists), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment and prevention of central nervous system disorders, inflammatory disorders, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, gastrointestinal disorders, disorders caused by *helicobacter pylori*, disorders of the immune system, urinary incontinence, pain, migraine, emesis, angiogenesis and other disorders. (I)

WO 01/77100 A3

455464

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 01/00[illegible]455464

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 C07D413/14 C07D405/14 C07D471/10 C07D491/10
C07D401/12 A61K31/5395 A61P25/00 A61P11/00 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 03066 A (PFIZER PHARMA ;PFIZER (US); WAKABAYASHI HIROAKI (JP); IKUNAKA MASA) 30 January 1997 (1997-01-30) cited in the application the whole document	1-77
X	US 3 539 584 A (SUH JOHN T ET AL) 10 November 1970 (1970-11-10) 1-methyl-5-acetyl-2,1-benzothiazoline-2,2-dioxide column 5, line 16	76
X	EP 0 122 494 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 24 October 1984 (1984-10-24) 1-methyl-6-propionyl-3,4-dihydro-1H-2,1-benzothiazine-2,2-dioxide example 19	76

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 November 2001	27. 11. 2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Diederen, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No
PCT/IB 01/00629

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CORDERO, FRANCA M. ET AL: "Syntheses of 3-phenyl substituted indolizidin-2-ones and a pyrrolizidin-2-one on the route to constrained potential NK1 receptor antagonists" TETRAHEDRON (1994), 50(44), 12713-26 , 1994, XP002181978 Compound 32 page 12720	78
X	WO 92 06079 A (PFIZER) 16 April 1992 (1992-04-16) Example 4, trans-4-amino-2-methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-isoquinoline trans-4-amino-3-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-isoquinoline example 5	78
X	US 5 604 252 A (O'NEILL BRIAN T) 18 February 1997 (1997-02-18) C. (2SR, 3SR, 4SR)-1N-phenylmethyl-2-phenyl-3-amino-4-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine column 30; example 2 1SR, 2SR, 3RS, 4RS)-1-aza-2-phenyl-3-aminobicyclo'2,2,1!heptane-dihydrochloride column 36; example 9	78
X	WO 99 58500 A (SOLVAY PHARM GMBH ;HEINRICH TIMO (DE); ANTEL JOCHEN (DE); JUNKER B) 18 November 1999 (1999-11-18) (1)-(2S, 3S, 4R, 5S)-3-Amino-5-methyl-2-phenyl-1-aza-(N-tert.butoxycarbonyl)-bicyclo'3.3.0!octan example 5	78
P,X	WO 00 73313 A (ASTRAZENECA AB ;MATZ JAMES (US); MCDONALD JAMES (US); WU EDWIN (US) 7 December 2000 (2000-12-07) example 11, 311459-59-3 example 21c, 311460-11-4 example 12, 311463-26-0	76
P,X	WO 00 73312 A (ASTRAZENECA AB ;MATZ JAMES (US); MCDONALD JAMES (US); WU EDWIN (US) 7 December 2000 (2000-12-07) Intermediate 5d, page 35, 312283-23-1 Example 5, trans-4-amino-3-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-isoquinoline	76

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International application No.
PCT/IB 01/00629

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 64-69 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.: 76 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB 01 /00629

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 76 (partially)

Present claim 76 relates to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds, compositions and methods claimed. In the present case, the claim so lacks support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claim which appear to be supported and disclosed.

1. Compounds of Formula II with Q: C=CH2 could not be searched completely. The search was restricted to a more defined definition of the heterocyclic ring, i.e. 3,4-dihydro-1H-quinoline; 1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa'a!naphthalene; 1,3-dihydroindole; 2,3-dihydro-1H-pyrrolo'2,3-b!pyridine; 2,3-dihydro-1H-pyrrolo'3,2-b!pyridine; 3,4-dihydro-1,8-naphthyridine.

2. Compounds of Formula II with Q: C=O could not be searched completely. The search was restricted to a more defined definition of the heterocyclic ring, i.e. 3,4-dihydro-1H-quinoline; 1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa'a!naphthalene; 1,3-dihydroindole; 2,3-dihydro-1H-pyrrolo'2,3-b!pyridine; 2,3-dihydro-1H-pyrrolo'3,2-b!pyridine; 3,4-dihydro-1,8-naphthyridine.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/IB 01 /00629

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-77 (partially)

   Compounds of Formula I and Formula II in which Q is C=NH

2. Claims: 1-77 (partially)

   Compounds of Formula I and Formula II in which Q is C=CH2

3. Claims: 1-77 (partially)

   Compounds of Formula I and Formula II in which Q is C=S or C=O and both Y and Z are "C"

4. Claims: 1-77 (partially)

   Compounds of Formula I and Formula II in which Q is C=S or C=O and either Y is NH and Z is "C" or Y is "C" and Z is NH

5. Claims: 1-77 (partially)

   Compounds of Formula I and Formula II in which Q is SO or SO2

6. Claims: 78-79

   Compounds of Formula T-NH2

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

formation on patent family members

Inter onal Application No 469
PCT/IB 01/00629

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9703066 A	30-01-1997	AT	199552 T	15-03-2001
		CA	2226292 A1	30-01-1997
		DE	69612003 D1	12-04-2001
		DE	69612003 T2	21-06-2001
		DK	840732 T3	17-04-2001
		EP	0840732 A1	13-05-1998
		ES	2155601 T3	16-05-2001
		WO	9703066 A1	30-01-1997
		JP	11502861 T	09-03-1999
		US	6180647 B1	30-01-2001
US 3539584 A	10-11-1970	NONE		
EP 0122494 A	24-10-1984	DK	162884 A	23-09-1984
		EP	0122494 A2	24-10-1984
		JP	59181275 A	15-10-1984
		US	4581356 A	08-04-1986
WO 9206079 A	16-04-1992	AT	121389 T	15-05-1995
		AU	651145 B2	14-07-1994
		AU	8746391 A	28-04-1992
		BR	9106905 A	17-08-1993
		CA	2089736 A1	29-03-1992
		CN	1060285 A	15-04-1992
		CZ	9203874 A3	16-02-1994
		DE	69109125 D1	24-05-1995
		DE	69109125 T2	28-09-1995
		DK	550635 T3	04-09-1995
		EP	0550635 A1	14-07-1993
		ES	2071334 T3	16-06-1995
		FI	931370 A	26-03-1993
		HU	68667 A2	28-07-1995
		IE	913396 A1	08-04-1992
		JP	7072175 B	02-08-1995
		JP	6501267 T	10-02-1994
		MX	9101274 A1	04-05-1992
		NO	931151 A	26-03-1993
		PT	99064 A	31-08-1992
		WO	9206079 A1	16-04-1992
		ZA	9107744 A	29-03-1993
US 5604252 A	18-02-1997	AT	149497 T	15-03-1997
		AU	2188992 A	25-01-1993
		CA	2111335 A1	07-01-1993
		DE	69217945 D1	10-04-1997
		DE	69217945 T2	12-06-1997
		DK	591333 T3	20-05-1997
		EP	0591333 A1	13-04-1994
		FI	935726 A	20-12-1993
		HU	68957 A2	28-08-1995
		IE	921987 A1	30-12-1992
		JP	6504068 T	12-05-1994
		MX	9203053 A1	01-12-1992
		NO	934727 A	20-12-1993
		PT	100607 A	31-08-1993
		WO	9300330 A2	07-01-1993
		ZA	9204527 A	20-12-1993
		JP	7088356 B	27-09-1995

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/IB 01/00629

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9958500	A	18-11-1999	AU	5025099 A	29-11-1999
			BR	9911770 A	06-02-2001
			CN	1299345 T	13-06-2001
			WO	9958500 A1	18-11-1999
			DE	19921580 A1	25-11-1999
			EP	1076646 A1	21-02-2001
			HU	0101808 A2	28-09-2001
			NO	20005666 A	10-11-2000
WO 0073313	A	07-12-2000	AU	5119500 A	18-12-2000
			WO	0073313 A1	07-12-2000
WO 0073312	A	07-12-2000	AU	5119400 A	18-12-2000
			WO	0073312 A1	07-12-2000

462

PARTICULARS OF CORRESPONDING PATENT APPLICATIONS
PFIZER PRODUCTS INC.
corresponding to International Patent Application PCT/IB01/00629

COUNTRY	APPLICATION NO.	DATE
ARGENTINA	P 010101678	09 April 2001
BAHAMAS	1358	23 August 2001
BANGLADESH	107/2001	29 March 2001
BOLIVIA	SP-056-2001	09 April 2001
CHILE	827-01	09 April 2001
ECUADOR	SP-01-4018	10 April 2001
EGYPT	351/2001	09 April 2001
GULF CC	M.T.KH/B/2001/1276	08 April 2001
GUATEMALA	PI-2001-0057	10 April 2001
HONDURAS	PI/US 2001/73	10 April 2001
MALAYSIA	PI20011677	06 April 2001
MALTA	1571	10 April 2001
NICARAGUA	2001/0036	05 April 2001
NIGERIA	137/2001	29 March 2001
PAKISTAN	336/2001	10 April 2001
PANAMA	PI/PA/01/85151	10 April 2001
PARAGUAY	8054/2001	09 April 2001
PERU	329.2001	10 April 2001
PHILIPPINES	I-2001-00889	06 April 2001
EL SALVADOR	E-375-2001	06 April 2001
TAIWAN	90108240	06 April 2001
THAILAND	064865	05 April 2001
TUNISIA	SN.01054	06 April 2001
URUGUAY	26.662	10 April 2001
VENEZUELA	763-01	10 April 2001

471
00438
463

LOS ESTAD S UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN SE LES PRESENTE ESTE DOCUMENTO

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

2 de Enero de 2001

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO AQUI ES UNA COPIA VERDADERA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS PAPELES DE ESTA SOLICITUD IDENTIFICADA ENSEGUIDA, QUE CUMPLIÓ CON LOS REQUISITOS PARA SER OTORGADA UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: *60/195,922*

FECHA DE RADICACION: *10 de Abril de 2000*

Por autoridad de

El COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

Sello de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América

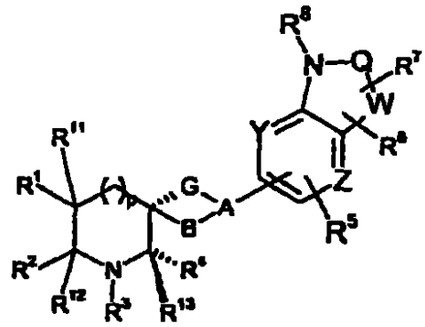
(Firmado L. EDELEN)

L. EDELEN

Oficial de Certificación

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



I

donde Q es C=NH, C=CH, C=S, C=O, SO o SO_2;

A es CH, CH_2, C-alquilo (C_1-C_8), CH-alquilo (C_1-C_8), $C(CF_3)$ o $CH(CF_3)$, con la condición de que cuando B está presente, A debe ser o CH, o C-alquilo (C_1-C_8) o $C(CF_3)$;

B está ausente o es metileno o etileno;

cada uno de Y y Z es N o CH, con la condición de que Y y Z no pueden ser ambos N;

G es $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ u $O(CH_2)_q$, donde q es cero o uno;

W es un grupo de unión de un carbono (esto es, metileno) o un grupo de unión saturado o insaturado de dos o tres carbonos, donde cada uno de los anteriores grupos W puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre fenilo y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, preferiblemente con uno a tres átomos de flúor;

o W es un grupo de unión de un carbono que forma, junto con una cadena de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro condensado de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos que forma, junto con una cadena separada de 1, 2 o 3 carbonos, un anillo condensado de 3, 4 o 5 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos, donde uno de los dos carbonos de la cadena forma, junto con una cadena separada de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro condensado de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

p es cero, uno o dos;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, COR^9, CO_2R^9, fenilo opcionalmente sustituido, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido donde uno de los grupos CH_2 de dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con un azufre, oxígeno o grupo carbonilo y donde dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre

hidroxi, oxo, fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, halo, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 se seleccionan, independientemente, entre anillos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, y anillos bicíclicos saturados o insaturados de 8 a 12 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde dichos heteroátomos se seleccionan, independientemente, entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que no puede haber dos átomos de oxígeno adyacentes en el anillo o dos átomos de azufre adyacentes en el anillo en ninguno de los anillos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos, y con la condición de que los anillos heterocíclicos formados por NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$ deben contener al menos un átomo de nitrógeno;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados, entre oxo, hidroxi, tioxo, halo, ciano, fenilo, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, donde m es cero, uno o dos y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo, CF_3, metoxi y fenilo;

y donde los grupos fenilo de R^3 y los sustituyentes fenilo en los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, donde m es cero, uno o dos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

cada uno de R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6) y ciano;

o R^1 y R^2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R^2 y R^3, junto con el carbono y el nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, forman un anillo

heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o R^1 y R^2, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^1 y R^2 o por R^2 y R^3, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre halo, oxo, NR^9R^{10}, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

o R^{12} y R^{13}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, o R^{12} y R^{13}, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^{12} y R^{13}, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre NR^9R^{10}, halo, fenil-S-, fenil-SO-, fenil-SO_2-, oxo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

con la condición de que no más de uno de R^1 y R^2, R^2 y R^3, y R^{12} y R^{13} pueden formar un anillo;

R^4 se selecciona entre fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-tienilo, y pirimidilo, donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, seleccionados, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

R^5, R^6, R^7 y R^8 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2),

hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

cada R^9 y cada R^{10} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6), fenilo y CF_3;

o R^9 y R^{10} cuando R^3 es NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$, pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

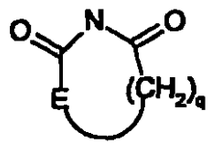
y donde los grupos fenilo en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 y el resto fenilo de fenil-alquilo (C_1-C_2) en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

con la condición de que: (a) R^8 no puede ser halo, hidroxi, ciano, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi (C_1-C_6) sustituido o sin sustituir o metilo sustituido con 1-3 átomos de flúor; y (b) cuando Q es C=O o C=, e Y y Z son ambos carbono, y todos los R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} son hidrógeno y R^5, R^6, R^7 y R^8 se seleccionan entre hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, entonces R^3 no puede ser hidrógeno;

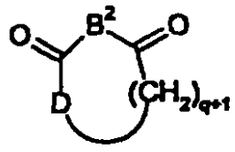
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, donde dicho anillo heterocíclico se selecciona entre los siguientes: pirimidinilo, benzoxazolilo, 2,3-dihidro-3-oxobencisosulfonazol-2-ilo, morfolin-1-ilo, tiomorfolin-1-ilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, furilo, piridilo, isotiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo, tiazolilo y tienilo y los grupos de las fórmulas. Ejemplos de los anillos heterocíclicos de R^3 opcionalmente sustituidos y de los anillos heterocíclicos sustituyentes, opcionalmente sustituidos, sobre los grupos alquilo de R^3 son los siguientes: pirimidinilo, benzoxazolilo, 2,3-dihidro-

3-oxobencisosulfonazol-2-ilo, morfolin-1-ilo, tiomorfolin-1-ilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, furilo, piridilo, isotiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo, tiazolilo y tienilo y los grupos de las fórmulas



y



donde B^2 y D se seleccionan entre carbono, oxígeno y nitrógeno, y al menos uno de B^2 y D es distinto de carbono; E es carbono o nitrógeno; q es un número entero de 1 a 5; uno cualquiera de los átomos de carbono de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o espiroalquilo (C_1-C_6); y o bien un par cualquiera de los átomos de carbono de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede formar un puente por medio de una unión de uno o dos átomos de carbono o bien un par cualquiera de los átomos de carbono adyacentes de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede formar, junto con uno a tres átomos de carbono que no son miembros del anillo que contiene el carbonilo, un anillo carbocíclico (C_3-C_5) condensado.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B está ausente y A es CH_2.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es un grupo carbonilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y y Z son ambos CH.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es hidrógeno.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es CO_2R^8.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B está ausente, G es NH y A es CH_2.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, donde W es etileno.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es fenilo.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es fenilo y R^8 es hidrógeno.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, donde p es uno.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6).

18. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6) donde la configuración estereoquímica en el carbono quiral al que está unido R^2 es "S".

19. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es 2-, 3- o 4-piridilo.

20. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^{12} se seleccionan, independientemente, entre metilo y etilo.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es CH.

22. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es un grupo carbonilo.

23. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es CH y Z es nitrógeno.

24. Un compuesto según la reivindicación 2, donde Q es un grupo carbonilo.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es CH.

26. Un compuesto según la reivindicación 2, donde Y es CH y Z es CH.

27. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es CH y Z es nitrógeno.

28. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=O y W es metileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

29. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=O y W es etileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

30. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es SO.

31. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es SO_2.

32. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es nitrógeno y Z es CH.

33. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=S.

34. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^6 es hidrógeno.

35. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un anillo heterocíclico.

36. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico.

37. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico seleccionado entre imidazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, y 5-oxo-pirrolidin-2-ilo.

38. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es piridilo opcionalmente sustituido.

39. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^{12} se seleccionan de alquilo (C_1-C_3).

40. Un compuesto según la reivindicación 36, donde Q es un grupo carbonilo.

41. Un compuesto según la reivindicación 2, donde Y y Z son ambos CH.

42. Un compuesto según la reivindicación 2, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

43. Un compuesto según la reivindicación 2, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

44. Un compuesto según la reivindicación 2, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

45. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^3 es hidrógeno.

46. Un compuesto según la reivindicación 3, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

47. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^3 es CO_2R^9.

48. Un compuesto según la reivindicación 3, donde B está ausente, G es NH y A es CH_2.

49. Un compuesto según la reivindicación 3, donde W es etileno.

50. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es fenilo.

51. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es fenilo y R^6 es hidrógeno.

52. Un compuesto según la reivindicación 3, donde p es uno.

53. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6).

54. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6) donde la configuración estereoquímica en el carbono quiral al que está unido R^2 es "S".

55. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es 2-, 3- o 4-piridilo.

56. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 y R^{12} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

57. Un compuesto según la reivindicación 3, donde tanto R^2 como R^{12} son distintos de hidrógeno.

58. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH.

59. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH y Z es CH.

60. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH y Z es nitrógeno.

61. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es C=O y W es metileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

62. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es C=O y W es etileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

63. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es SO.

64. Un compuesto que se selecciona de los isómeros y mezclas de isómeros de los siguientes compuestos, donde dichos isómeros y mezclas de isómeros tienen la configuración estereoquímica representada en la fórmula estructural I:

7-[(1-Dimetilaminoacetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-3-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Ciclopropoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

(5-Cloro-2-metoxi-bencil)-(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-il)-amina;

(5-Cloro-2-metoxi-bencil)-(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-il)-amina;

6-Metoxi-1-metil-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[[1-(Imidazol-1-il-acetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-2-il-etanona;

1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-3-il-etanona;

1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-4-il-etanona;

2-Imidazol-1-il-1-[3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-etanona;

2-Dimetilamino-1-[3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-etanona;

3-(2-Benciloxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;

1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona;

(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

7-[[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

[1-(2-Imidazol-1-il-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;

7-[[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-{[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-{[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

(5-Cloro-2-etoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

Dibenzofuran-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

[3-(Indan-2-iloxi)-4-metoxi-benzil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-[(2-Fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-croman-4-ona;

(5-Metil-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(2,2-Dimetil-croman-6-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(1H-Benzoimidazol-5-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

1-[2-[(2-Fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-fenil)-pirrolidin-2-ona;

(2-Fenil-piperidin-3-il)-[3-(piridin-2-iloxi)-benzil]-amina;

[3-(4-Metoxi-fenoxi)-benzil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(4-Fenoxi-benzil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(2-Fenil-piperidin-3-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;

Furan-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(5-Metil-furan-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(3-Metil-tiofen-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)amina;

(2-Fenil-piperidin-3-il)-tiofen-3-ilmetil-amina;

(3-Metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

Benzofuran-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(5-Etil-furan-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(5-Cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Metoxi-7-{[1-(2-metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(3-Fenoxi-benzil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

Furan-3-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(5,7-Dimetoxi-1H-indol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(5-Metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(4-Oxi-quinoxalin-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(2-Fenil-piperidin-3-il)-quinoxalin-2-ilmetil-amina;

7-{[1-(2,3-Dihidroxi-propil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihi-

473

dro-1H-quinolin-2-ona;
(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-[2-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-3-il]-amina;
6-Etoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
3-(2-Ciclopropoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;
[1-(2-Metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
6-Hidroxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b)pirrol-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]dec-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
[3-Cloro-2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-4-ilmetil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b)pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-

dihidro-indol-2-ona;
7-Isopropoxi-1-metil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-1-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-{[1-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-{[1-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(1-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
5-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-{[1-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
1-Etil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
1-Metanosulfonil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
8-Fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,4-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-2-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-(7-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiobenzo[c[1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;
5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;
7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
5-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;
5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;
6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-

aza-ciclopropa[a]naftaten-2-ona; y

6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

65. Un compuesto que se selecciona de los isómeros y mezclas de isómeros de los siguientes compuestos, donde dichos isómeros y mezclas de isómeros tienen la configuración estereoquímica representada en la fórmula estructural I:

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-*Terc*-butil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-Isobutil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,3']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiobenzo[*c*][1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclohexano-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopentil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-

ona;
6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-(-4-fluorofenil)-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;
7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,2']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y
6-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-5-metoxi-1,1-dimetil-indan-2-ona.

36. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastornos afectivos estacionales y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de perturbación del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirio o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos de humor tales como los principales trastornos depresivos graves; trastornos de humor asociados con

trastornos psicóticos tales como manía y depresión agudas asociadas con trastornos bipolares, trastornos de humor asociados con esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno de autismo y trastorno de la conducta en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

37. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a la enfermedad del HIV, trauma craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debida a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo las disquinesias familiares paroxísticas, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome aquinético-rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a anfetaminas), cafeína, derivados del cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abandono, delirio por intoxicación y delirio por abandono; comportamientos adictivos tales como la adicción al juego; epilepsia; síndrome de Down; dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia post-herpes, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas tales como infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

38. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo

constituido por enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con exceso de secreción de mucosidades, tales como la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis cística, síndrome del distrés respiratorio del adulto, y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de Reiter, síndrome de Raynaud, antropatías, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, asma, prurito y eritema solar; alergias tales como eczema y rinitis, y otras alergias; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; condiciones oftálmicas asociadas con la proliferación celular tales como la vitreorretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

39. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por neoplasmas, incluyendo los tumores de mama, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, neurogangioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

40. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo los trastornos gastrointestinales inflamatorios tales como la enfermedad de inflamación del intestino, trastornos causados por *helicobacter pylori* y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

41. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome del hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo de los tejidos trasplantados y trastornos relacionados con el aumento o supresión de la inmunidad tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación plasmática resultante de la quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia del músculo detrusor de la vejiga,

inflamación del tracto urinario e incontinencia, incluyendo incontinencia urinaria con tenesmo, vejiga superactiva, incontinencia por estrés e incontinencia mixta; enfermedades con fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fasciliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynaud; angiogénesis; trastornos cardiovasculares; trastornos de la conducta alimentaria, tales como la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de fatiga crónica; disfunciones sexuales incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil del varón; síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; fibromialgia; y enfermedades reumáticas tales como fibrositis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

36. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastornos afectivos estacionales y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de perturbación del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirio o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos de humor tales como los principales trastornos depresivos graves; trastornos de humor asociados con trastornos psicóticos tales como manía y depresión agudas asociadas con trastornos bipolares, trastornos de humor asociados con esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno de autismo y trastorno de

la conducta, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a la enfermedad del HIV, trauma craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debida a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo las disquinesias familiares paroxísticas, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome aquinético-rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a anfetaminas), cafeína, derivados del cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abandono, delirio por intoxicación y delirio por abandono; comportamientos adictivos tales como la adicción al juego; epilepsia; síndrome de Down; dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia post-herpes, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas tales como infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con exceso de secreción de mucosidades, tales como la enfermedad obstructi-

va crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis cística, síndrome del distrés respiratorio del adulto, y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de Reiter, síndrome de Raynaud, antropatías, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, asma, prurito y eritema solar; alergias tales como eczema y rinitis, y otras alergias; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; condiciones oftálmicas asociadas con la proliferación celular tales como la vitreorretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por neoplasmas, incluyendo los tumores de mama, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, neurogangioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo los trastornos gastrointestinales inflamatorios tales como la enfermedad de inflamación del intestino, trastornos causados por *helicobacter pylori* y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

41. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome del hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo de los tejidos trasplantados y trastornos relacionados con el aumento o supresión de la inmunidad tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación plasmática resultante de la quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia del músculo detrusor

de la vejiga, inflamación del tracto urinario e incontinencia, incluyendo incontinencia urinaria con tenesmo, vejiga superactiva, incontinencia por estrés e incontinencia mixta; enfermedades con fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynaud; angiogénesis; trastornos cardiovasculares; trastornos de la conducta alimentaria, tales como la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de fatiga crónica; disfunciones sexuales incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil del varón; síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; fibromialgia; y enfermedades reumáticas tales como fibrositis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 ~~204 444~~ 484

COMPUESTOS QUE CONTIENEN BENZAMIDO-PIPERIDINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Resumen

La presente invención se refiere a ciertos compuestos que contienen benzamido-piperidina y compuestos relacionados que presentan actividad como antagonistas del receptor NK-1, (por ejemplo, los antagonistas del receptor de la sustancia P), a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en el tratamiento y prevención de trastornos del sistema nervioso central, trastornos inflamatorios, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, trastornos gastrointestinales, trastornos causados por el *helicobacter pylori*, trastornos del sistema inmunitario, incontinencia urinaria, dolor, migraña, emesis, angiogénesis y otros trastornos.

Certificación

Esther González García, Intérprete Jurada de Inglés, certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al español de un documento redactado en inglés.

En Madrid, a 03 de abril de 2001.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

485

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN SE LES PRESENTE ESTE DOCUMENTO

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de Diciembre de 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO AQUI ES UNA COPIA VERDADERA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS PAPELES DE ESTA SOLICITUD IDENTIFICADA ENSEGUIDA. QUE CUMPLIÓ CON LOS REQUISITOS PARA SER OTORGADA UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: *60/212,922*

FECHA DE RADICACION: *20 de Junio de 2000*

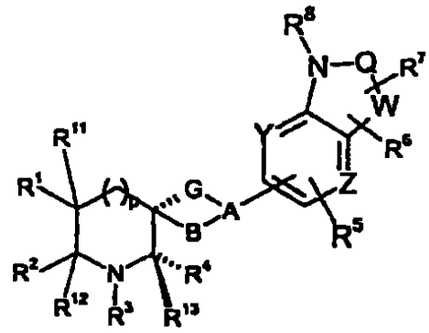
Por autoridad de
El COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

Sello de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América

(Firmado H.L. JACKSON)
H.L. JACKSON
Oficial de Certificación

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



I

donde Q es C=NH, $C=CH_2$, C=S, C=O, SO o SO_2;

A es CH, CH_2, C-alquilo (C_1-C_6), CH-alquilo (C_1-C_6), $C(CF_3)$ o $CH(CF_3)$, con la condición de que cuando B está presente, A debe ser o CH, o C-alquilo (C_1-C_6) o $C(CF_3)$;

B está ausente o es metileno o etileno;

cada uno de Y y Z es N o CH, con la condición de que Y y Z no pueden ser ambos N;

G es $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ u $O(CH_2)_q$, donde q es cero o uno;

W es un grupo de unión de un carbono (esto es, metileno) o un grupo de unión saturado o insaturado de dos o tres carbonos, donde cada uno de los anteriores grupos W puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente R^7 o dos sustituyentes R^7 y R^6, o W es un grupo de unión de un carbono que forma, junto con una cadena de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos que forma, junto con una cadena separada de 1, 2 o 3 carbonos, un anillo condensado de 3, 4 o 5 miembros, respectivamente;

o W es un grupo de unión de una cadena saturada de dos carbonos, donde uno de los dos carbonos de la cadena forma, junto con una cadena separada de 2, 3, 4 o 5 carbonos, un anillo espiro de 3, 4, 5 o 6 miembros, respectivamente;

p es cero, uno o dos;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, COR^9, CO_2R^9, fenilo opcionalmente sustituido, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido donde uno de los grupos CH_2 de dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con un azufre, oxígeno o grupo carbonilo y donde dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre hidroxi, oxo, fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, halo, anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, y alcoxi (C_1-

C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 se seleccionan, independientemente, entre anillos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, y anillos bicíclicos saturados o insaturados de 8 a 12 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde dichos heteroátomos se seleccionan, independientemente, entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que no puede haber dos átomos de oxígeno adyacentes en el anillo o dos átomos de azufre adyacentes en el anillo en ninguno de los anillos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos, y con la condición de que los anillos heterocíclicos formados por NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$ deben contener al menos un átomo de nitrógeno;

y donde los anillos heterocíclicos de R^3 y los anillos heterocíclicos sustituyentes sobre los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados, entre oxo, hidroxi, tioxo, halo, ciano, fenilo, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, donde m es cero, uno o dos y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo, CF_3, metoxi y fenilo;

y donde los grupos fenilo de R^3 y los sustituyentes fenilo en los grupos alquilo de R^3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, donde m es cero, uno o dos, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

cada uno de R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero, uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6) y ciano;

o R^1 y R^2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R^2 y R^3, junto con el carbono y el nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condi-

ción de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o R^1 y R^2, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^1 y R^2 o por R^2 y R^3, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre halo, oxo, NR^9R^{10}, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

o R^{12} y R^{13}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, o R^{12} y R^{13}, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, y donde dichos anillos heterocíclico y carbocíclico formados por R^{12} y R^{13}, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, independientemente seleccionados entre NR^9R^{10}, halo, fenil-S-, fenil-SO-, fenil-SO_2-, oxo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

con la condición de que no más de uno de R^1 y R^2, R^2 y R^3, y R^{12} y R^{13} pueden formar un anillo;

R^4 se selecciona entre fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-tienilo, y pirimidilo, donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero sustituyentes o un sustituyente, seleccionados, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

R^5 y R^6 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres

489/634
[illegible]

átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

R^6 y R^7 se seleccionan, independientemente, entre -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO_2-alquilo (C_1-C_6), -SO-arilo, -SO_2-arilo, CF_3, halo, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_2), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, piridilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_3), fenilo, ciano, cloro, bromo, yodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 y CO_2R^9;

cada R^9 y cada R^{10} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6), fenilo y CF_3;

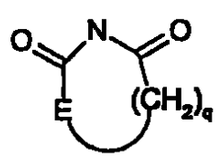
o R^9 y R^{10} cuando R^3 es NR^9R^{10} o $CONR^9R^{10}$, pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

y donde los grupos fenilo en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 y el resto fenilo de fenil-alquilo (C_1-C_2) en la definición de R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor;

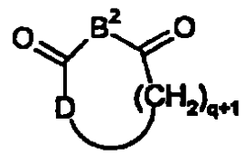
con la condición de que: (a) R^8 no puede ser halo, hidroxi, ciano, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi (C_1-C_6) sustituido o sin sustituir o metilo sustituido con 1-3 átomos de flúor; y (b) cuando Q es C=O o C=S, e Y y Z son ambos carbono, y W es un grupo metileno, etileno o propileno que está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6) sustituido con flúor, y todos los R^1, R^2, R^{11}, R^{12} y R^{13} son hidrógeno y R^5, R^6, R^7 y R^8 se seleccionan entre hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, entonces R^3 no puede ser hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, donde dicho anillo heterocíclico se selecciona entre los siguientes: pirimidinilo, benzoxazolilo, 2,3-dihidro-3-oxobencisosulfonazol-2-ilo, morfolin-1-ilo, tiomorfolin-1-ilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, furilo, piridilo, isotiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo, tiazolilo y tienilo y los grupos de las fórmulas



y



donde B^2 y D se seleccionan entre carbono, oxígeno y nitrógeno, y al menos uno de B^2 y D es distinto de carbono; E es carbono o nitrógeno; q es un número entero de 1 a 5; uno cualquiera de los átomos de carbono de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o espiroalquilo (C_1-C_6); y o bien un par cualquiera de los átomos de carbono de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede formar un puente por medio de una unión de uno o dos átomos de carbono o bien un par cualquiera de los átomos de carbono adyacentes de dichos $(CH_2)_q$ y $(CH_2)_{q+1}$ puede formar, junto con uno a tres átomos de carbono que no son miembros del anillo que contiene el carbonilo, un anillo carbocíclico (C_3-C_5) condensado.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B está ausente y A es CH_2.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es un grupo carbonilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y y Z son ambos CH.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es hidrógeno.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es CO_2R^8.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B está ausente, G es NH y A es CH_2.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, donde W es etileno.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es fenilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es fenilo y R^8 es hidrógeno.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, donde p es uno.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6).

16. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6) donde la configuración estereoquímica en el carbono quiral al que está unido R^2 es "S".

17. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es 2-, 3- o 4-piridilo.

18. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^{12} se seleccionan, independientemente, entre metilo y etilo.

19. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es CH.

20. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es un grupo carbonilo.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es CH y Z es nitrógeno.

22. Un compuesto según la reivindicación 2, donde Q es un grupo carbonilo.

23. Un compuesto según la reivindicación 2, donde Y es CH y Z es CH.

24. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=O y W es metileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=O y W es etileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

26. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es SO.

27. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es SO_2.

28. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Y es nitrógeno y Z es CH.

29. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Q es C=S.

30. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^8 es hidrógeno.

31. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un anillo heterocíclico.

32. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico.

33. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico seleccionado entre imidazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, y 5-oxo-pirrolidin-2-ilo.

34. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es piridilo opcionalmente sustituido.

35. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^{12} se seleccionan de alquilo (C_1-C_3).

36. Un compuesto según la reivindicación 32, donde Q es un grupo carbonilo.

37. Un compuesto según la reivindicación 2, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

38. Un compuesto según la reivindicación 2, donde B es etileno, A es CH y G es SCH_2.

39. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^3 es hidrógeno.

40. Un compuesto según la reivindicación 3, donde B es etileno, A es CH y G es $NHCH_2$.

41. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^3 es CO_2R^9.

42. Un compuesto según la reivindicación 3, donde G es NH.

43. Un compuesto según la reivindicación 3, donde W es etileno.

44. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es fenilo.

45. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es fenilo y R^8 es hidrógeno.

46. Un compuesto según la reivindicación 3, donde p es uno.

47. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6).

48. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 es alquilo (C_1-C_6) donde la configuración estereoquímica en el carbono quiral al que está unido R^2 es "S".

49. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es 2-, 3- o 4-piridilo.

50. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R^2 y R^{12} se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

51. Un compuesto según la reivindicación 3, donde tanto R^2 como R^{12} son distintos de hidrógeno.

52. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH.

53. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH y Z es CH.

54. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Y es CH y Z es nitrógeno.

55. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es C=O y W es metileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

56. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es C=O y W es etileno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) y CF_3.

57. Un compuesto según la reivindicación 3, donde Q es SO.

58. Un compuesto que se selecciona de los isómeros y mezclas de isómeros de los siguientes compuestos, donde dichos isómeros y mezclas de isómeros tienen la configuración estereoquímica representada en la fórmula estructural I:

7-[(1-Dimetilaminoacetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[[2-fenil-1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-

1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-{[2-fenil-1-(piridin-3-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-{[2-fenil-1-(piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Ciclopropoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(5-Cloro-2-metoxi-bencil)-(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-il)-amina;
6-Metoxi-1-metil-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-{[1-(Imidazol-1-il-acetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-2-il-etanona;
1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-3-il-etanona;
1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-piridin-4-il-etanona;
2-Imidazol-1-il-1-[3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-etanona;
2-Dimetilamino-1-[3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-etanona;
3-(2-Benciloxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;
1-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencilamino)-2-fenil-piperidin-1-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona;
(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
7-{[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
[1-(2-Imidazol-1-il-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
7-{[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(5-Cloro-2-etoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
Dibenzofuran-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
[3-(Indan-2-iloxi)-4-metoxi-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-[(2-Fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-croman-4-ona;
(5-Metil-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(2,2-Dimetil-croman-6-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(1H-Benzoimidazol-5-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
1-{2-[(2-Fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-fenil)-pirrolidin-2-ona;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-[3-(piridin-2-iloxi)-bencil]-amina;
[3-(4-Metoxi-fenoxi)-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(4-Fenoxi-bencil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
Furan-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Metil-furan-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3-Metil-tiofen-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)amina;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-tiofen-3-ilmetil-amina;
(3-Metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
Benzofuran-2-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Etil-furan-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
5-Cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
6-Metoxi-7-{[1-(2-metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3-Fenoxi-bencil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
Furan-3-ilmetil-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5,7-Dimetoxi-1H-indol-4-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(5-Metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(4-Oxi-quinoxalin-2-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
(2-Fenil-piperidin-3-il)-quinoxalin-2-ilmetil-amina;
7-{[1-(2,3-Dihidroxi-propil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-[2-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-3-il]-amina;
6-Etoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
3-(2-Ciclopropoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;
[1-(2-Metoxi-etil)-2-fenil-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-amina;
6-Hidroxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
7-{[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]dec-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-

ona;

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

[3-Cloro-2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-4-ilmetil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Etoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Isopropoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

7-Isopropoxi-1-metil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-1-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-{[1-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-{[1-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,3-dimetil-7-[(1-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

5-[(1-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-{[1-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-Etil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-Metanosulfonil-6-metoxi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

8-Fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,4-dimetil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-2-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-(7-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiobenzo[c[1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

7-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

5-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1,3,3-trimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;

5-Metoxi-1,3,3-trimetil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftaten-2-ona; y

6-Metoxi-1-metil-7-(6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

59. Un compuesto que se selecciona de los isómeros y mezclas de isómeros de los siguientes compuestos, donde dichos isómeros y mezclas de isómeros tienen la configuración estereoquímica representada en la fórmula estructural I:

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-6-propil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-Isopropil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-*Terc*-butil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(6-Isobutil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,3']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

(6-Metoxi-1-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiobenzo[c[1,2]tiazin-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

6-Metoxi-3-metil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(1-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclohexano-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopentil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-5-[(2-(-4-fluorofenil)-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclobutil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-Metoxi-1-metil-3,3-ciclopropil-6-[(6-metil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

6-Metoxi-1,3-dimetil-5-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[2,2']bipiridinil-3-ilamino)-metil]-6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y

6-[(6-Etil-2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-5-metoxi-1,1-dimetil-indan-2-ona.

60. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastornos afectivos estacionales y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de perturbación del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirio o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos de humor tales como los principales trastornos depresivos graves; trastornos de humor asociados con trastornos psicóticos tales como manía y depresión agudas asociadas con trastornos

bipolares, trastornos de humor asociados con esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno de autismo y trastorno de la conducta en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

61. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a la enfermedad del HIV, trauma craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo las disquinesias paroxísticas familiares, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome aquinético-rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a anfetaminas), cafeína, derivados del cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abandono, delirio por intoxicación y delirio por abandono; comportamientos adictivos tales como la adicción al juego; epilepsia; síndrome de Down; dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo la neuropatía diabética y la inducida por quimioterapia, y neuralgia post-herpes, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas tales como infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

62. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con exceso

de secreción de mucosidades, tales como la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis cística, síndrome del distrés respiratorio del adulto, y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como la *enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de Reiter, síndrome de* Raynaud, antropatías, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, asma, prurito y eritema solar; alergias tales como eczema y rinitis, y otras alergias; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; condiciones oftálmicas asociadas con la proliferación celular tales como la vitreorretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

63. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por neoplasmas, incluyendo los tumores de mama, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, neurogangioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

64. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo los trastornos gastrointestinales inflamatorios tales como la enfermedad de inflamación del intestino, trastornos causados por *helicobacter pylori* y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

65. Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome del hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo de los tejidos trasplantados y trastornos relacionados con el aumento o supresión de la inmunidad tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación plasmática resultante de la quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia del músculo detrusor de la vejiga, inflamación del tracto urinario e incontinencia, incluyendo incontinencia urinaria con

tenesmo, vejiga superactiva, incontinencia por estrés e incontinencia mixta; enfermedades con fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fasciolíasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynaud; angiogénesis; trastornos cardiovasculares; trastornos de la conducta alimentaria, tales como la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de fatiga crónica; disfunciones sexuales incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil del varón; síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; fibromialgia; y enfermedades reumáticas tales como fibrositis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno.

66. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastornos afectivos estacionales y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de perturbación del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirio o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos de humor tales como los principales trastornos depresivos graves; trastornos de humor asociados con trastornos psicóticos tales como manía y depresión agudas asociadas con trastornos bipolares, trastornos de humor asociados con esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno de autismo y trastorno de la conducta, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una canti-

dad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

67. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a la enfermedad del HIV, trauma craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debida a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo las disquinesias familiares paroxísticas, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome aquinético-rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a anfetaminas), cafeína, derivados del cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abandono, delirio por intoxicación y delirio por abandono; comportamientos adictivos tales como la adicción al juego; epilepsia; síndrome de Down; dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo la neuropatía diabética y la inducida por quimioterapia, y neuralgia post-herpes, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas tales como infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

68. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con exceso de secreción de mucosidades, tales como la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis cística,

síndrome del distrés respiratorio del adulto, y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de Reiter, síndrome de Raynaud, antropatías, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, asma, prurito y eritema solar; alergias tales como eczema y rinitis, y otras alergias; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; condiciones oftálmicas asociadas con la proliferación celular tales como la vitreorretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

69. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por neoplasmas, incluyendo los tumores de mama, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, neurogangliobiastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

70. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo los trastornos gastrointestinales inflamatorios tales como la enfermedad de inflamación del intestino, trastornos causados por *helicobacter pylori* y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

71. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o condición seleccionado del grupo constituido por trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome del hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo de los tejidos trasplantados y trastornos relacionados con el aumento o supresión de la inmunidad tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación plasmática resultante de la quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia del músculo detrusor de la vejiga, inflamación del tracto urinario e incontinencia, incluyendo incontinencia

urinaria con tenesmo, vejiga superactiva, incontinencia por estrés e incontinencia mixta; enfermedades con fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynaud; angiogénesis; trastornos cardiovasculares; trastornos de la conducta alimentaria, tales como la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de fatiga crónica; disfunciones sexuales incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil del varón; síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; fibromialgia; y enfermedades reumáticas tales como fibrositis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva para tratar tal condición o trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

COMPUESTOS QUE CONTIENEN BENZAMIDO-PIPERIDINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Resumen

La presente invención se refiere a ciertos compuestos que contienen benzamido-piperidina y compuestos relacionados que presentan actividad como antagonistas del receptor NK-1, (por ejemplo, los antagonistas del receptor de la sustancia P), a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en el tratamiento y prevención de trastornos del sistema nervioso central, trastornos inflamatorios, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, trastornos gastrointestinales, trastornos causados por el *helicobacter pylori*, trastornos del sistema inmunitario, incontinencia urinaria, dolor, migraña, emesis, angiogénesis y otros trastornos.

Certificación

Esther González García, Intérprete Jurada de Inglés, certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al español de un documento redactado en inglés.

En Madrid, a 3 de abril de 2001.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

~~495~~

506

~~0046~~

PA 346486

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 02, 2001

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

APPLICATION NUMBER: ***60/195,922***
FILING DATE: ***April 10, 2000***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

04-11-00

507 4/4

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10723	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
O'Neill	Brian	T.	Old Saybrook, Connecticut
Nagel	Arthur	A.	Gales Ferry, Connecticut
Humphrey	John	M.	Groton, Connecticut
Sobolov-Jaynes	Susan	B.	Ivoryton, Connecticut
Chappie	Thomas	A.	Old Lyme, Connecticut
Vincent	Lawrence	A.	Moosup, Connecticut

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

PTO/SB/16 (4-98)
Approved for use through 09/30/00. OMB 0651-0032
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

PTO
JC541 U.S. PTO
60/195922
04/10/00

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification	Number of Pages 118	☒ Claim(s)	Number of Pages 19
☐ Drawing(s)	Number of Sheets	☒ Abstract	Number of Pages 1

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Karen DeBenedictis DATE: 4/10/00

TYPED or PRINTED NAME Karen DeBenedictis REGISTRATION NO: 32,977 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

PROVISIONAL APP COVER SHEET, 3/99

Express Mail # EJ621334337

00/07/40 PTO JC541 U.S.

00170'22 60195922

PC10723

447

~~09498~~ 508

60195922.040000

BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS

The present invention relates to certain benzoamide piperidine containing compounds and related compounds that exhibit activity as NK-1 receptor antagonists, (e.g., substance P receptor antagonists), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment and prevention of central nervous system disorders, inflammatory disorders, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, gastrointestinal disorders, disorders caused by *helicobacter pylori*, disorders of the immune system, urinary incontinence, pain, migraine, emesis, angiogenesis and other disorders.

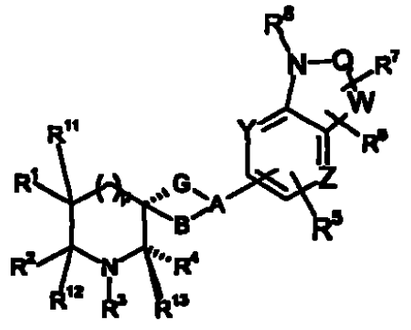
Substance P is a naturally occurring undecapeptide belonging to the tachykinin family of peptides, the latter being so-named because of their prompt stimulatory action on smooth muscle tissue. More specially, substance P is a pharmaceutically active neuropeptide that is produced in mammals (having originally been isolated from gut) and possesses a characteristic amino acid sequence that is illustrated by D. F. Veber et al. in US Pat. 4,680,283. The wide involvement of substance P and other tachykinins in the pathophysiology of numerous diseases has been amply demonstrated in the art.

World Patent Application WO 97/03066, published January 30, 1997, and U.S. Patent Application 08/98004, filed May 9, 1996, refer to substituted benzolactam and cyclicthioamide compounds that exhibit activity as substance P receptor antagonists. Other substance P receptor antagonists containing a fused bicyclic moiety are referred to in the following: U.S. Patent Application 09/011,271, filed June 10, 1996; U.S. Provisional Patent Application 60/132,858, filed May 6, 1999; U.S. Patent Application 09/402,630, filed October 26, 1998; and World Patent Application WO 99/13663, published June 23, 1994.

The foregoing patent applications are incorporated herein by reference in their entirety.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of the formula



I

wherein Q is C=NH, C=CH, C=S, C=O, SO or SO_2;

EXPRESS MAIL NO. EJ621334337

509

A is CH, CH_2, $C(C_1-C_3)$alkyl, $CH(C_1-C_3)$alkyl, $C(CF_3)$ or $CH(CF_3)$, with the proviso that when B is present, A must be either CH, $C(C_1-C_3)$alkyl or $C(CF_3)$;

B is absent or is methylene or ethylene;

each of Y and Z is N or CH, with the proviso that Y and Z can not both be N;

G is $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ or $O(CH_2)_q$, wherein q is zero or one;

W is a one carbon linking group (i.e., methylene) or a saturated or unsaturated two or three carbon linking group, wherein each of the foregoing W groups can optionally be substituted with one or two substituents independently selected from phenyl and (C_1-C_3)alkyl optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, preferably with from one to three fluorine atoms;

or W is a one carbon linking group that forms, together with a 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a fused 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group that forms, together with a separate 1, 2 or 3 carbon chain, a fused 3, 4 or 5 membered ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group, wherein one of the two carbons in the chain forms, together with a separate 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a fused 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

p is zero, one or two;

R^3 is selected from hydrogen, COR^9, CO_2R^9, optionally substituted phenyl, optionally substituted heterocyclic rings, and optionally substituted (C_1-C_3)alkyl wherein one of the CH_2 groups of said (C_1-C_3) alkyl may optionally be replaced with a sulfur, oxygen or carbonyl group and wherein said (C_1-C_3)alkyl can optionally be substituted with from one to three substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from hydroxy, oxo, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, halo, optionally substituted heterocyclic rings, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, and (C_1-C_3)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are selected, independently, from 3 to 7 membered saturated or unsaturated monocyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, and 8 to 12 membered saturated or unsaturated bicyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, wherein said heteroatoms are selected, independently, from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that there can not be two adjacent ring oxygen atoms or two adjacent ring sulfur atoms in either the monocyclic or bicyclic heterocyclic rings, and with the proviso that heterocyclic rings formed from NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$ must contain at least one nitrogen atom;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with

0019592 .0410D0

zero, one or two substituents, independently selected from oxo, hydroxy, thioxo, halo, cyano, phenyl, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, wherein m is zero, one or two, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from halo, CF_3, methoxy and phenyl;

and wherein the phenyl groups of R^3 and the phenyl substituents in the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substitutents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, wherein m is zero, one or two, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_6)alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, that are selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy and cyano;

or R^1 and R^2, together with the carbon atoms to which they are attached, or R^2 and R^3, together with the carbon and nitrogen to which they are attached, respectively, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or R^1 and R^2, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^1 and R^2 or by R^2 and R^3 can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from halo, oxo, NR^9R^{10}, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

or R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, or R^{12} and R^{13}, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^{12} and R^{13} can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from NR^9R^{10}, halo, phenyl-S-, phenyl-SO-, phenyl-SO_2-, oxo, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably

0019592 • 0041000

500
511
0030

with from zero to three fluorine atom, and (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms:

with the proviso that no more than one of R^1 and R^2, R^2 and R^3, and R^{12} and R^{13} can form a ring;

R^4 is selected from phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-thienyl, and pyrimidyl, wherein R^4 can be optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero or one substituent, selected, independently, from halo, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_8) alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

R^5, R^6, R^7 and R^8 are selected, independently, from hydrogen, -SO(C_1–C_8)alkyl, -SO_2-(C_1–C_8)alkyl, -SO-aryl, -SO_2-aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_8)alkoxy, phenyl-(C_1-C_2)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1–C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, phenyl and CF_3;

or R^9 and R^{10}, when R^3 is NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$, can form, together with the nitrogen to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom;

and wherein the phenyl groups in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 and the phenyl moiety of phenyl (C_1-C_2)alkyl in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

with the proviso that: (a) R^8 can not be halo, hydroxy, cyano, aryloxy, heteroaryloxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_8)alkoxy or methyl substituted with from 1-3 fluorine atoms; and (b) when Q is C=O or C=, and Y and Z are both carbon, and all of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are hydrogen, and R^5, R^6, R^7, and R^8 are selected from hydrogen, halo, (C_1–C_8) alkyl

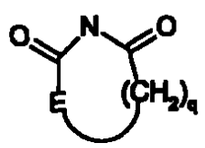
0019592 0041000

5 of 512

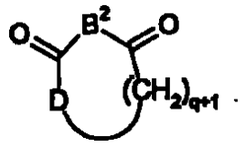
optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, (C_1–C_6) alkoxy optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, then R^3 can not be hydrogen;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Examples of the optionally substituted heterocyclic rings of R^3 and the optionally substituted heterocyclic ring substitutents on the alkyl groups of R^3 are the following: pyrimidinyl, benzoxazolyl, 2,3-dihydro-3-oxobenzisosulfonazol-2-yl, morpholin-1-yl, thiomorpholin-1-yl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, furyl, pyridyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, quinolyl, thiazolyl, and thienyl, and groups of the formulas



and



wherein B^2 and D are selected from carbon, oxygen and nitrogen, and at least one of B^2 and D is other than carbon; E is carbon or nitrogen; q is an integer from 1 to 5; any one of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be optionally substituted with (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6) spiroalkyl; and either any one pair of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be bridged by a one or two carbon atom linkage, or any one pair of adjacent carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may form, together with from one to three carbon atoms that are not members of the carbonyl containing ring, a (C_3-C_6) fused carbocyclic ring.

Compounds of formula I may contain chiral centers and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the formula I, both as racemic mixtures and as individual enantiomers and diastereoisomers of such compounds, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment defined above that contain or employ them, respectively.

As the compounds of formula (I) of this invention possess at least two asymmetric centers, they are capable of occurring in various stereoisomeric forms or configurations. Hence, the compounds can exist in separated (+)- and (-)-optically active forms, as well as mixtures thereof. The present invention includes all such forms within its scope. Individual isomers can be obtained by known methods, such as optical resolution, optically selective reaction, or chromatographic separation in the preparation of the final product or its intermediate.

In so far as the compounds of formula (I) of this invention are basic compounds, they are all capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the base compound from the

0019592 0041000

502
CO 303 513

reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and thereafter convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The acid which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bi-tartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate))salts.

0019592 • 226503 0040000

Individual enantiomers of the compounds of formula I may have advantages, as compared with the racemic mixtures of these compounds, in the treatment of various disorders or conditions. For example, the compounds prepared from the 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino template are preferred.

The present invention also includes isotopically labelled compounds, which are identical to those recited in formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the

503
0050 514

Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkyl" groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso- sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, and the like.

The term "alkoxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "alkyl-O-", wherein "alkyl" is as defined above. Examples of "alkoxy" groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and pentoxy.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes unsaturated hydrocarbon radicals having one or more double bonds connecting two carbon atoms, wherein said hydrocarbon radical may have straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkenyl" groups include, but are not limited to, ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, and dimethylpentyl, and include E and Z forms where applicable.

The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes unsaturated hydrocarbon radicals having one or more triple bonds connecting two carbon atoms, wherein said hydrocarbon radical may have straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an aromatic ring system with no heteroatoms, which can be either unsubstituted or substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkyl, optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C_1-C_4)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms.

The term "aryloxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "aryl-O-", wherein "aryl" is as defined above.

The term "heteroaryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an aromatic heterocycle containing five or six ring members, of which from 1 to 4 can be heteroatoms selected, independently, from N, S and O, and which rings can be unsubstituted, monosubstituted or disubstituted with substituents selected, independently, optionally substituted with from one to three fluorine atoms from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkyl, and (C_1-C_4)alkoxy, optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

The term "heteroaryloxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "heteroaryl-O", wherein heteroaryl is as defined above.

The term "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites.

0019592 04000

The terms "halo" and "halogen", as used herein, unless otherwise indicated, include, fluoro, chloro, bromo and iodo.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or preventing one or more symptoms of such condition or disorder. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

More specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is absent and A is CH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is a carbonyl group.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y and Z are both CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is CO_2R^8.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is absent, G is NH and A is CH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein W is ethylene.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is phenyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is phenyl and R^5 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein p is one.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 is $(C_1$-$C_6)$alkyl.

~~505~~ 516

00~~305~~

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from hydrogen, methyl, ethyl and propyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein both R^2 and R^{12} are other than hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH and Z is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH and Z is nitrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is SO.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is SO_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is nitrogen and Z is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=S.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is a heterocyclic ring.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring.

EP 0410000 A1 19910130

517
00507

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring selected from imidazolyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, benzoxazol-2-yl, and 5-oxo-pyrrolidin-2-yl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is a cycloalkyl group.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is a cyclopropyl group.

Preferred compounds of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is optionally substituted pyridyl.

Other preferred compounds of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 and R^{12} are selected from $(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

Examples of preferred compounds of this invention are the isomers of the following compounds that have the stereochemistry depicted in structural formula I:

7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-methoxy-benzyl)-(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-yl)-amine;

(5-Chloro-2-methoxy-benzyl)-(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-{[1-(Imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl- piperidin-1-yl]-2-pyridin-3-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-4-yl-ethanone;

2-Imidazol-1-yl-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone;

EP 1 095 922 A2 001004

2-Dimethylamino-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone

3-(2-Benzyloxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-ethanone;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[]2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-2-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Dibenzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxy-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-chroman-4-one;

(5-Methyl-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2,2-Dimethyl-chroman-6-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(1H-Benzoimidazol-5-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

1-[2-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-phenyl]-pyrrolidin-2-one;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-[3-(pyridin-2-yloxy)-benzyl]-amine

[3-(4-Methoxy-phenoxy)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amine;

Furan-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-3-ylmethyl-amine;

(3-Methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Benzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Ethyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

001959922-041000

(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
6-Methoxy-7-[[1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(3-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
Furan-3-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(5,7-Dimethoxy-1H-indol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(5-Methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(4-Oxy-quinoxalin-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-quinoxalin-2-ylmethyl-amine;
7-[[1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-[2-phenyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-3-yl]-amine;
6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;
3-(2-Cyclopropoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-8-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;
[1-(2-Methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;
6-Hydroxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

EL 501 592 265 US

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

[3-Chloro-2-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one;

001959922 -04-1000

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-Indol-2-one

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-Ethyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin 2-one;

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-2-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-Indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

EP 1 559 692 A1 04.08.2005

6-Methoxy-1-methyl-7-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-yl-methyl)- (2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3,-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one; and

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

Other examples of compounds of this invention are:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

60195922 "040000

7-[(6-Tert-butyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isobutyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,4']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexane-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-(-4-fluorophenyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

WO 2004/022561 PCT/EP2003/009105

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,2']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-8-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one; and

6-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-5-methoxy-1,1-dimethyl-indan-2-one.

The compounds of formula I of this invention have useful pharmaceutical and medicinal properties. The compounds of formula I of this invention exhibit significant substance P receptor-binding activity and therefore are of value in the treatment of a wide variety of clinical conditions that are characterized by the presence of an excess of tachykinin, in particular, substance P, activity. Thus, for example, an excess of tachykinin, and in particular, substance P, activity is implicated in a variety of disorders of the central nervous system. Such disorders include, but are not limited to those enumerated in the paragraphs below.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder.

WO 01/49226 PCT/US00/40109

0019922 "0410000

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema.

Examples of the types of pain that can be treated with the compounds of formula I of the present invention and their pharmaceutically acceptable salts include pain resulting from soft tissue and peripheral damage, such as acute trauma, pain associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, musculo-skeletal pain, such as pain experienced after trauma; spinal pain, dental pain, myofascial pain syndromes, episiotomy pain, and pain resulting from burns; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain, for example, dysmenorrhoea, labour pain and pain associated with endometriosis; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial pain, nerve root damage, trigeminal neuralgia, neuropathic lower back pain, HIV related neuropathic pain, cancer related neuropathic pain, diabetic neuropathic pain, and arachnoiditis; neuropathic and non-neuropathic pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to

spinal cord or brain stem damage; lower back pain; sciatica; phantom limb pain, headache, including migraine and other vascular headaches, acute or chronic tension headache, cluster headache, temperomandibular pain and maxillary sinus pain; pain resulting from ankylosing spondylitis and gout; pain caused by increased bladder contractions; post operative pain; scar pain; and chronic non-neuropathic pain such as pain associated with fibromyalgia, HIV, rheumatoid and osteoarthritis, anthralgia and myalgia, sprains, strains and trauma such as broken bones; and post surgical pain .

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, enthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neurogangioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease, disorders caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis, including post operative nausea and post operative vomiting, and including acute, delayed or anticipatory emesis.

Emesis, as referred to above, includes emesis induced by chemotherapy, radiation, toxins, viral or bacterial infections, pregnancy, vestibular disorders, for example, motion sickness, vertigo, dizziness and Meniere's disease, surgery, migraine, variations in intercranial pressure, gastro-oesophageal reflux disease, acid indigestion, over indulgence in food or drink, acid stomach, waterbrash or regurgitation, heartburn, for example, episodic, nocturnal or meal-induced heartburn, and dyspepsia.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy

GB1995922A-041000

such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy, disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolisis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis.

The compounds of formula I are also of value in the treatment of a combination of the above conditions, in particular in the treatment of combined post-operative pain and post-operative nausea and vomiting.

The compounds of formula I are particularly useful in the treatment of emesis, including acute, delayed or anticipatory emesis, wherein the emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, toxins, pregnancy, vestibular disorders, motion, surgery, migraine, variations in intercranial pressure, or any other emetic agent or condition. Most especially, the compounds of formula I are of use in the treatment of emesis induced by antineoplastic (cytotoxic) agents including those routinely used in cancer chemotherapy, and emesis induced by other pharmacological agents, for example, rolipram. Examples of such chemotherapeutic agents include alkylating agents, for example, nitrogen mustards, ethylenelmine compounds, alkyl sulphonates and other compounds with an alkylating action such as nitrosoureas, cisplatin and dacarbazine; antimetabolites, for example, folic acid, purine or pyrimidine antagonists; mitotic inhibitors, for example, vinca alkaloids and derivatives of podophyllotoxin; and cytotoxic antibiotics. Particular examples of chemotherapeutic agents are described, for instance, by D. J. Stewart in Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances, Eds. J. Kucharczyk et al., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991) pages 177-203, especially page 188. Commonly used chemotherapeutic agents include cisplatin, dacarbazine (DTIC), dactinomycin, mechlorethamine (nitrogen mustard), streptozocin, cyclophosphamide, carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), doxorubicin (adriamycin), daunorubicin, procarbazine, mitomycin, cytarabine, etoposide, methotrexate, 5-fluorouracil, vinblastine, vincristine, bleomycin and chlorambucil (R. J. Gralla et al. in Cancer Treatment Reports (1984) 68(1), 163-172). The compounds of formula I are also of use in the treatment of emesis induced by radiation, including radiation therapy such as in the treatment of cancer, or radiation sickness; and in

GB 2262-041000

the treatment of post-operative nausea and vomiting. It will be appreciated that the compounds of formula I may be presented together with another therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the relief of emesis. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack.

This invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial

0019922 04000

paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including

0019592 04100D

0019592E.04100D

inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease, disorders caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis, including post operative nausea and post operative vomiting, and including acute, delayed or anticipatory emesis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy, disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolasis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Raynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

A further aspect of the present invention comprises the compounds of formula I in combination with a 5-HT_3 antagonist, such as ondansetron, granisetron or tropisetron, or other anti-emetic medicaments, for example, a dopamine antagonist such as metoclopramide or domperidone, or GABA-B receptor agonists such as baclofen. Additionally, a compound of formula I either alone or in combination with one or more other anti-emetic therapeutic agents, may be administered in combination with an anti-inflammatory corticosteroid, such as dexamethasone, betamethasone, triamcinolone, triamcinolone acetonide, flunisolide, budesonide, or others such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 2,789,118; 2,990,401; 3,048,581; 3,126,375; 3,929,768; 3,996,359; 3,928,326; and 3,749,712. Dexamethasone (Decadron™) is particularly preferred. Furthermore, a compound of formula I may be administered in combination with a chemotherapeutic agent such as an alkylating agent, antimetabolite, mitotic inhibitor or cytotoxic antibiotic, as described above. In general, the currently available dosage forms of the known therapeutic agents for use in such combinations will be suitable. When tested in the ferret model of cisplatin-induced emesis

531
GB 521

described by F. D. Tattersall et al. in Eur. J. Pharmacol., (1993) 250, R5-R6, the compounds of the present invention were found to attenuate the retching and vomiting induced by cisplatin.

For the treatment of certain conditions it may be desirable to employ a compound according to the present invention in conjunction with another pharmacologically active agent. For example, for the treatment of respiratory diseases such as asthma, a compound of formula I may be used in conjunction with a bronchodilator, such as an α_2-adrenergic receptor agonist or tachykinin antagonist which acts at NK-2 receptors. The compound of formula I and the bronchodilator may be administered to a patient simultaneously, sequentially or in combination. Likewise, a compound of the present invention may be employed with a leukotriene antagonist, such as a leukotriene D4 antagonist such as a compound selected from those disclosed in European Patent Application Nos. 0 480 717 and 0 604 114 and in US Patent Nos. 4,859,692 and 5,210,324. This combination is particularly useful in the treatment of respiratory diseases such as asthma, chronic bronchitis and cough.

GB 2281059 A 010300

The present invention accordingly provides a method for the treatment of a respiratory disease, such as asthma, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I and an effective amount of a bronchodilator. The present invention also provides a composition comprising a compound of formula I, a bronchodilator, and a pharmaceutically acceptable carrier.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of migraine, a compound of the present invention may be used in conjunction with other anti-migraine agents, such as ergotamines or 5-HT_1 agonists, especially sumatriptan, naratriptan, zolmatriptan or rizatriptan. Likewise, for the treatment of behavioural hyperalgesia, a compound of the present invention may be used in conjunction with an antagonist of N-methyl D-aspartate (NMDA), such as dizocilpine.

For the treatment or prevention of inflammatory conditions in the lower urinary tract, especially cystitis, a compound of the present invention may be used in conjunction with an antiinflammatory agent such as a bradykinin receptor antagonist. Specific antiinflammatory agents include diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, naproxen, piroxicam and sulindac.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of pain or nociception, a compound of the present invention may be used in conjunction with other analgesics, such as acetaminophen (paracetamol), aspirin and other NSAIDs and, in particular, opioid analgesics, especially morphine. Suitable opioid analgesics of use in conjunction with a compound of the present invention include morphine, codeine, dihydrocodeine, diacetylmorphine, hydrocodone, hydromorphone, levorphanol, oxymorphone, alfentanil, buprenorphine, butorphanol, fentanyl, sufentanyl, meperidine, methadone, nalbuphine, propoxyphene and

pentazocine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred salts of these opioid analgesics include morphine sulphate, morphine hydrochloride, morphine tartrate, codeine phosphate, codeine sulphate, dihydrocodeine bitartrate, diacetylmorphine hydrochloride, hydrocodone bitartrate, hydromorphone hydrochloride, levorphanol tartrate, oxymorphone hydrochloride, alfentanil hydrochloride, buprenorphine hydrochloride, butorphanol tartrate, fentanyl citrate, meperidine hydrochloride, methadone hydrochloride, nalbuphine hydrochloride, propoxyphene hydrochloride, propoxyphene napsylate (2-naphthalenesulphonic acid (1:1) monohydrate), and pentazocine hydrochloride.

Therefore, in a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and an analgesic, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. In a further or alternative aspect of the present invention, there is provided a product comprising a compound of the present invention and an analgesic as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of pain or nociception.

It will be appreciated that for the treatment of depression or anxiety, a compound of the present invention may be used in conjunction with other antidepressant or anti-anxiety agents. Suitable classes of anti-depressant agent include norepinephrine reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α-adrenoreceptor antagonists and atypical antidepressants. Suitable norepinephrine reuptake inhibitors include tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics. Suitable examples of tertiary amine tricyclics include amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable examples of secondary amine tricyclics include amoxapine, desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable selective serotonin reuptake inhibitors include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable monoamine oxidase inhibitors include isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine and selegiline, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable reversible inhibitors of monoamine oxidase include moclobemide, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors of use in the present invention include venlafaxine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable CRF antagonists include those compounds described in International Patent Application Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 and WO 94/13677. Suitable atypical anti-depressants include bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable classes of

GO1959ZZ • 22659T09

anti-anxiety agents include benzodiazepines and 5-HT_{1A} agonists or antagonists, especially 5-HT1A partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Suitable benzodiazepines include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, and prazepam, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable 5-HT_{1A} receptor agonists or antagonists include, in particular, the 5-HT_{1A} receptor partial agonists buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Therefore, in a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and an anti-depressant or anti-anxiety agent, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. In a further or alternative aspect of the present invention, there is provided a product comprising a compound of the present invention and an anti depressant or anti-anxiety agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of depression and/or anxiety.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of eating disorders, including obesity, bulimia nervosa and compulsive eating disorders, a compound of the present invention may be used in conjunction with other anorectic agents. The present invention accordingly provides the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of eating disorders. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of eating disorders, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and an anorectic agent, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. It will be appreciated that the compound of formula I and anorectic agent may be present as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of eating disorders. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack. In a further or alternative aspect of the present invention, there is therefore provided a product comprising a compound of formula I and an anorectic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of eating disorders.

In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of obesity. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of obesity, which method comprises administration to a patient in

0019522 · 0410000

need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In an alternative embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of bulimia nervosa. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of bulimia nervosa, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of compulsive eating disorders. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of compulsive eating disorders, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In an alternative embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human. The present invention also provides a method for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

Suitable anoretic agents of use in combination with a compound of the present invention include, but are not limited to, aminorex, amphechloral, amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermine, cyclexedrine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, diphemethoxidine, N-ethylamphetamine, fenbutrazate, fenfluramine, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, levophacetoperane, mazindol, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Particularly preferred anorectic agents include amphetamine and derivatives thereof such as amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clotermine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, N-ethylamphetamine, fenfluramine, fenproporex, furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. A particularly suitable class of anorectic agent are the halogenated amphetamine derivatives, including chlorphentermine,

0019592 04000

0015922 04100D

cloforex, clortermine, dexfenfluramine, fenfluramine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptble salts thereof. Particularly preferred halogenated amphetamine derivatives of use in combination with a compound of the present invention include fenfluramine and dexfenfluramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of obesity, the compounds of the present invention may also be used in combination with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). The present invention accordingly provides the use of a compound of formula I and an SSRI for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of obesity. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of obesity, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an SSRI, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of obesity comprising a compound of formula I and an SSRI, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. It will be appreciated that the compound of formula I and SSRI may be present as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of obesity. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack. In a further or alternative aspect of the present invention, there is therefore provided a product comprising a compound of formula I and an SSRI as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of obesity.

In an alternative embodiment of the present invention, there is provided the use of a compound of formula I and an SSRI for the manufacture of a medicament for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human. The present invention also provides a method for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, which method comprises administration to the mammal an amount of a compound of formula I and an amount of an SSRI, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, comprising a compound of formula I and an SSRI, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Suitable selective serotonin reuptake inhibitors of use in combination with a compound of the present invention include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

As used herein "obesity" refers to a condition whereby a mammal has a Body Mass Index (BMI), which is calculated as weight per height squared (kg/m^2), of at least 25.9. Conventionally, those persons with normal weight, have a BMI of 19.9 to less than 25.9. The obesity herein may be due to any cause, whether genetic or environmental. Examples of

536

60526

disorders that may result in obesity or be the cause of obesity include overeating and bulimia, polycystic ovarian disease, craniopharyngioma, the Prader-Willi Syndrome, Frohlich's syndrome, Type II diabetes, GH-deficient subjects, normal variant short stature, Turner's syndrome, and other pathological conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, e.g., children with acute lymphoblastic leukemia. "Treatment" (of obesity) refers to reducing the BMI of the mammal to less than about 25.9, and maintaining that weight for at least 6 months. The treatment suitably results in a reduction in food or calorie intake by the mammal. "Prevention" (of obesity) refers to preventing obesity from occurring if the treatment is administered prior to the onset of the obese condition. Moreover, if treatment is commenced in already obese subjects, such treatment is expected to prevent, or to prevent the progression of, the medical sequelae of obesity, such as, e.g., arteriosclerosis, Type II diabetes, polycystic ovarian disease, cardiovascular diseases, osteoarthritis, dermatological disorders, hypertension, insulin resistance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and cholelithiasis. Thus, in one aspect, this invention relates to the inhibition and/or complete suppression of lipogenesis in obese mammals, i.e., the excessive accumulation of lipids in fat cells, which is one of the major features of human and animal obesity, as well as loss of total body weight. In another aspect, the invention ameliorates the conditions that are a consequence of the disease, such as preventing or arresting the progression of polycystic ovarian disease so that the patient is no longer infertile, and increasing the insulin sensitivity and/or decreasing or eliminating the need or usage of insulin in a diabetic patient, e.g., one with adult-onset diabetes or Type II diabetes.

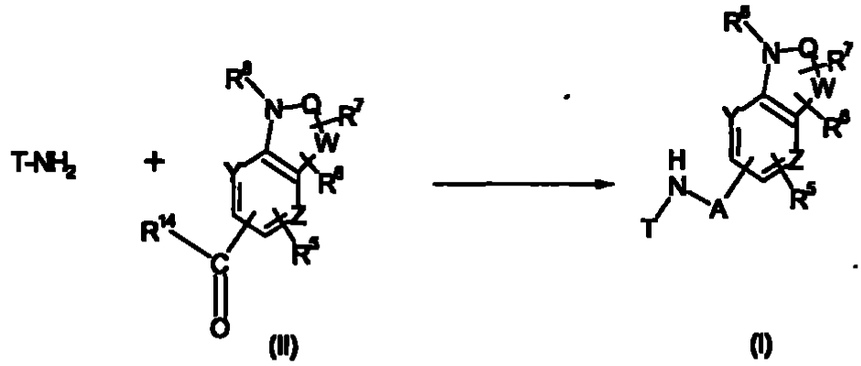
In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and a nicotine recpetor partial agonist for the treatment of chronic pain, neuropathic pain and migraine. Nicotine receptor partial agonists that can be used in such embodiments of this invention include, but are not limited to, those referred to in World Patent Applications WO 98/18798, WO 99/55680 and WO 99/35131, which were published, respectively, on May 7, 1998, November 4, 1999 and July 15, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/083,556, which was filed on April 29, 1998.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

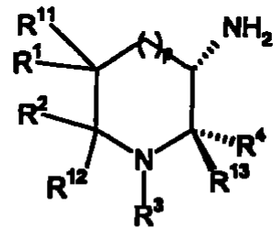
The compounds of formula I of the present invention may be prepared as described in the following reaction schemes. Unless otherwise indicated, in the reaction schemes that follow, R^1 through R^{13}, Q, Z, G, B, B^2, A, W, E, D and Y are defined as above.

60195922 .041000

Scheme A-I



Scheme A-I illustrates a method for preparing compounds of the formula (I) wherein A is CH_2, B is absent and G is NH by reductive amination of a compound of the formula (II) with a compound of the formula T-NH_2 wherein T-NH2 is



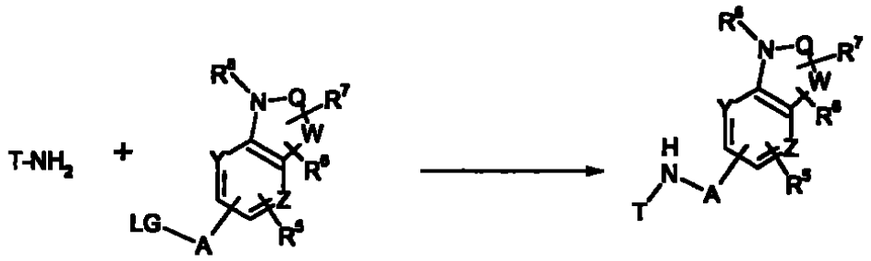
and R^{14} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or CF_3.

The above reaction may be carried in one vessel without isolation of the imine intermediate, or T-NH_2 and (II) may be combined in an inert solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene or benzene, either at room temperature or the reflux point of the solvent, with or without removal of the byproduct water, to form the imine, which is then reduced. The reduction can be carried out by catalytic hydrogenation, or with several hydride reagents in a reaction inert solvent. The catalytic hydrogenation may be carried out in the presence of a metal catalyst such as palladium or Raney nickel. Suitable hydride reagents include borohydrides such as sodium borohydride ($NaBH_4$), sodium cyanoborohydride ($NaBH_3CN$) and sodium triacetoxyborohydride ($NaB(OAc)_3H$), boranes, aluminum based reagents and trialkylsilanes. Suitable solvents include polar solvents such as methanol, ethanol, methylene chloride, dichloroethane, tetrahydrofuran (THF), dioxane, toluene, benzene and ethylacetate. This reaction is typically carried out at a temperature from about -78°C to about the reflux temperature of the solvent, preferably from about 0°C to about 25°C, for a period of about 5 minutes to about 48 hours, preferably from 0.5 to 16 hours.

Alternatively, the compounds of the formula (I) of this invention may be prepared as shown in the following scheme A-II.

0019592 "0410000

Scheme A-II



(III) (I)

(wherein LG is a leaving group such as halo or sulfonate including tosylate, triflate or mesylate)

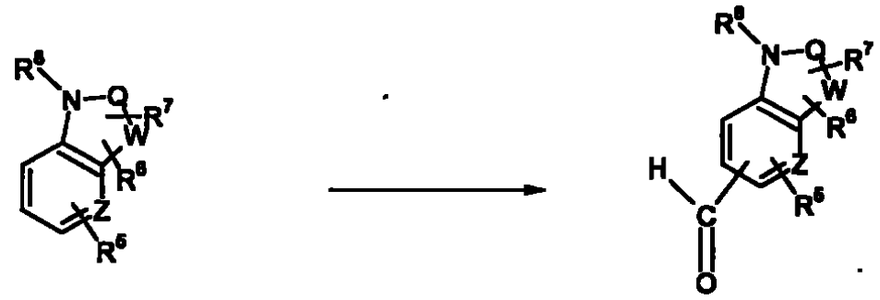
Referring to Scheme A-II, the compounds of the formula (I) wherein B is absent and G is NH may be prepared by a reaction of a compound of the formula (III) with a compound of the formula T-NH_2, wherein T-NH_2 is as previously defined. The compound of formula (III) is treated with T-NH_2 in the presence of a base (e.g., K_2CO_3 or Na_2CO_3) in a polar solvent (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol, THF, dioxane, dimethylformamide (DMF) or dimethylsulfoxide (DMSO)). This reaction is typically carried out at a temperature from about -78°C to about the reflux temperature of the solvent, preferably from 0°C to 25°C, for a period of about 5 minutes to about 48 hours, preferably for between 0.5 and 16 hours.

The compounds of formula (III) can be prepared by reduction of an aldehyde of the formula (II), followed by conversion of a hydroxy group of the resultant compound into a leaving group, LG (e.g., halo such as chloro, bromo, iodo or fluoro, or sulfonate including tosylate or mesylate). Reduction of the aldehyde of formula (II) can be accomplished using a variety of reducing agents in a reaction inert solvent. Suitable reducing agents/solvent systems include sodium tetrahydroborate ($NaBH_4$) in methanol or ethanol; lithium tetrahydroborate ($LiBH_4$) in THF or diethyl ether; lithium tetrahydroaluminium ($LiAlH_4$), lithium triethoxyhydroaluminium ($LiAl(OEt)_3H$), lithium *tert*-buthoxyhydroaluminium ($LiAl(OBu^t)_3H$) or aluminium trihydride (AlH_3) in THF or diethyl ether; and *iso*-buthyl aluminium hydride(*i*-$BuAlH_2$) or diisopropyl aluminum hydride (DIBAL-H) in dichloromethane, THF or *n*-hexane. This reaction is generally carried out at a temperature from about -20°C to about 25°C for a period of about 5 minutes to about 12 hours. Then, the hydroxy group of the resultant compound is converted into a leaving group LG using methods known to those skilled in the art. For example, when LG is a sulfonate such as tosylate or mesylate, the hydroxy compound is reacted with sulfonate in the presence of pyridine or triethylamine in dichloromethane. When LG is halo such as chloro or bromo, the hydroxy compound may be treated with SOX_2 (wherein X is Cl or Br) in the presence of pyridine.

Compounds of formula (II) can be prepared as illustrated in the following scheme B.

0119592 - 040000

Scheme B



(IV) (II)

The compounds of the formula (II) may be prepared by direct or indirect formylation of a compound of the formula (IV). Any formylation methods known to those skilled in the art may be used to introduce a formyl group into a benzene ring. For example, direct formylation may be accomplished by contacting the compound of formula (IV) with a suitable formylating agent in the presence of a suitable catalyst. Suitable formylating agent/catalyst systems include dichloromethyl methyl ether/titanium (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/TiCl_4$), dichloromethyl methyl ether/aluminum chloride ($Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$), dichloromethyl methyl ether/tin (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/SnCl_4$) dichloromethyl methyl ether/boron trifluoride etherate (Cl_2CHOCH_3/BF_3-OEt), trifluoroacetic acid (CF_3CO_2H) /hexamethylenetetramine (modified Duff's conditions) and phosphoryl trichloride ($POCl_3$)/DMF (Vilsmeier's conditions). Indirect formylation may be achieved by halogenating the compound of formula (IV), displacing the halogen atom introduced with a cyano group, and then subjecting the resultant cyano substituted compound to reduction. Alternatively, the halogen may be subjected to halogen metal exchange with butyl lithium. The lithium intermediate may then be treated with dimethylformamide to afford the compound of formula (II). The halogenation as used herein may be carried out according to the procedure reported in G. A. Olah et al., J. Org Chem, 58, 3194 (1993). The displacement of the halogen atom with a cyano group may be performed according to the methods reported in D. M. Tschaem et al., Synth Commun, 24, 887 (1994), and K. Takagi et al., 64 Bull Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). The reduction can be performed in the presence of diisopropyl aluminumhydride (DIBAL-H) in dichloromethane or Raney nickel in formic acid.

In addition, compounds of formula (II) wherein W is vinylene can be prepared by dehydrogenation of the analogous compounds of formula (II) wherein W is ethylene in a suitable solvent such as dioxane.

The starting materials of the formula (IV) either are known compounds which are commercially available, or can be prepared by known methods. For example, compounds of the formula (IV) wherein R^1 is alkyl can be prepared by *N*-alkylation of the corresponding compounds (IV) wherein R^1 is hydrogen, in the presence of a base (e.g., NaH or KH), in a

540

0052

suitable solvent (e.g., DMSO, DMF and THF). Compounds of the formula (IV) wherein R^2 or R^3 is other than hydrogen, can also be prepared from the corresponding compounds of the formula (IV) wherein R^2 or R^3, respectively, is hydrogen, using similar techniques as described above. Compounds of the formula (IV) can be also prepared by other methods as described in European Patent No. 386862 and C. Crestini et al., Synth. Commun. 24 2853 (1994) and G. W. Rewcastle et al., J. Med Chem, 37, 2033 (1994). Compounds of the formula (IV) wherein Q is S can be prepared by thionation of the corresponding compounds of formula (IV) wherein Q is O. Suitable thionation agents are Lawesson's reagent (Tetrahedron, 41, 5061 (1985)) and P_2S_{10} (Chem. Pharm. Bull., 10, 847 (1962)).

Alternatively, compounds of the formula (I) wherein B is absent G is NH and A is CH_2 may be prepared as shown in the following Scheme A-III.

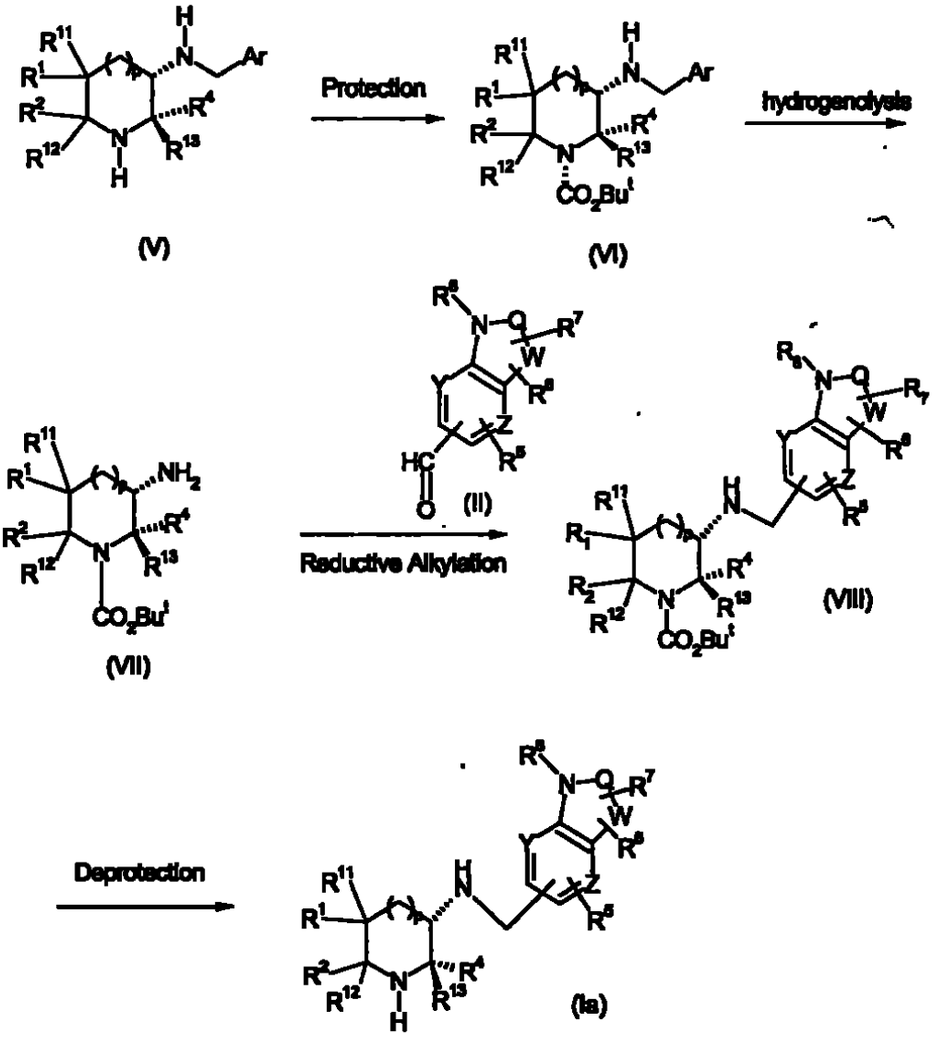
WO 95/22544 PCT/US95/01000

541

00-391

EP 1 199 922 A1 001000

Scheme A-III



5

60-582 542

0001400 · 2265609

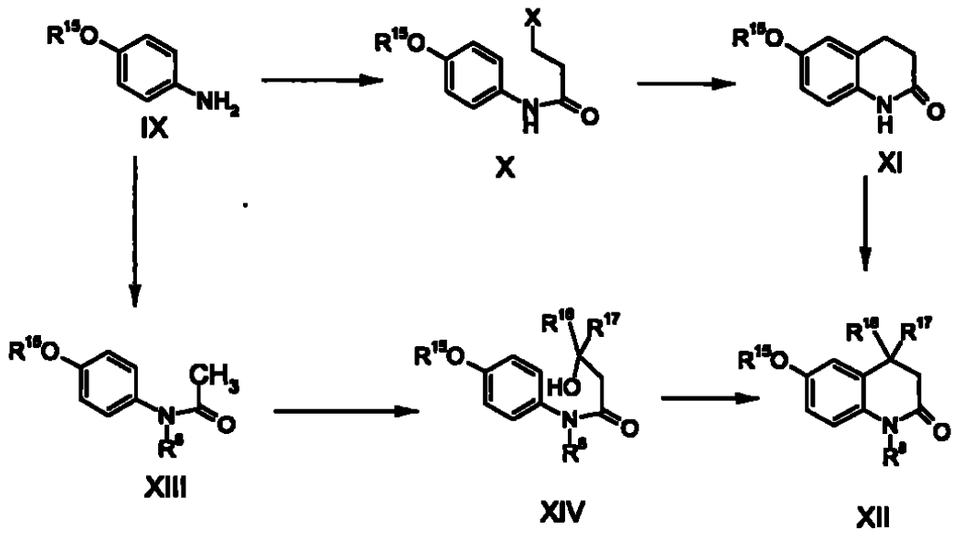
Scheme A-III illustrates the preparation of compounds of the formula (Ia) (which are compounds of the formula (I) wherein T is 2-phenylpiperidinyl).

Referring to Scheme A-III, N-protection of a compound of the formula (V) (Ar is phenyl or the like) may be carried out by treatment with $(t\text{-BuOCO})_2O(Boc_2O)$ in the presence of a base such as sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) or triethylamine (Et_3N) to obtain a compound of the formula (VI). The compound of formula (VI) is subjected to hydrogenolysis to obtain a compound of the formula (VII) An alternative route for N-protection of a compound of the formula (V) may be carried out by treatment with carbobenzoxy chloride (Cbz-Cl) in the presence of a base such as sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) or triethylamine (Et_3N). The hydrogenolysis may be carried out by treatment with H_2 or ammonium formate (HCO_2NH_4) in the presence of a metal catalyst such as a palladium on charcoal (e.g., 20% palladium on charcoal) in a suitable solvent. Then, the compound of formula (VII) is subjected to the reductive amination as described in Scheme A-I to form the corresponding compound of formula (VIII), which can then be converted into a compound of the formula (Ia) by treatment with an acid catalyst such as hydrochloride (HCl) in methanol, concentrated HCl in ethylacetate or CF_3CO_2H in dichloroethane.

The compounds of formula (I), and the intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

Selected intermediates depicted as compound IV in Scheme B can be prepared by the transformations depicted in Schemes C and D.

Scheme C



Acylation of the aniline of formula IX with an acylating agent such as acetic anhydride, acetyl bromide, acetyl chloride, acetyl sulfonates, acetyl phosphates or mixed anhydrides of

acetic acid and a phenyl or alkyl chloroformate affords a compound of the formula XIII. Typically, this transformation is carried out in an inert solvent or mixtures of solvents such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, benzene, THF, dioxane, water or chloroform, or any inert solvent, in the presence of a base such as a bicarbonate or carbonate or triethyl amine, at a temperature from about –50°C to about the reflux temperature of the solvent, for a period of about 15 minutes to about 24 hours. Preferably, the compound of formula XIII is formed by the reaction of acetic anhydride in methylene chloride, using triethyl amine as the base, at about 0°C for about 2 hours.

Compounds of the formula XIII wherein R^6 = H can be alkylated with a suitable electrophile chosen from methyl iodide, dimethyl sulfate and methyl triflate. This reaction is conducted in the presence of a base such as sodium or potassium t-butoxide or sodium or potassium hydride. A suitable inert solvent such as THF, ether or dimethoxyethane may be used. The reaction is conveniently carried out at a temperature from about –50°C to about ambient temperature. Preferred conditions involve using dimethylsulfate in THF in the presence of potassium t-butoxide, at a temperature from 0°C to ambient temperature, for 16 hours.

Alternatively, when R^6 is hydrogen, the compound of formula XIII can be acylated with a sulfonyl or sulfinyl halide or anhydride (e.g., methanesulfonyl chloride or bromide or anhydride, trifluoromethanesulfonyl anhydride, phenyl sulfonyl chloride, bromide or anhydride, or tosyl chloride or anhydride) after treatment of such compound with a suitable base (e.g., sodium or potassium hydride, sodium or potassium carbonate, or sodium or potassium t-butoxide), in a solvent such as DMF, THF, N-methylpyrrolidinine, dichloroethane or dichloromethane. Preferably, this reaction is carried out with methane sulfonyl chloride as the reactant, using DMF as the solvent and sodium hydride as the base.

The compound of formula XIV can be prepared from the corresponding compound of formula XIII through formation of the enolate with a suitable base such as lithium diisopropyl amide, sodium, lithium or potassium hexamethyldisilazane or potassium t-butoxide, in a solvent such as THF or dimethoxyetane, at a temperature from about –100°C to about –25°C, for a period of about 15 minutes to about 5 hours. Suitable electrophiles include acetone, acetaldehyde, benzaldehyde, formaldehyde, cyclopentanone and cyclohexanone. Preferred conditions for this transformation involve using lithium diisopropyl amide in THF at about –78°C with either acetone or acetaldehyde as the electrophile, for about 2 hours.

Formation of the compound of formula XII from the corresponding compound of formula XIV can be accomplished in an acid such as sulfuric, phosphoric, triflic, hydrofluoric or polyphosphoric acid, with or without an additional inert solvent, at a temperature from about 50°C to about 150°C for a period of about 5 minutes to about 2 hours. Preferred conditions involve heating the compound of formula XIV in neat polyphosphoric acid for about 15 minutes at about 100°C.

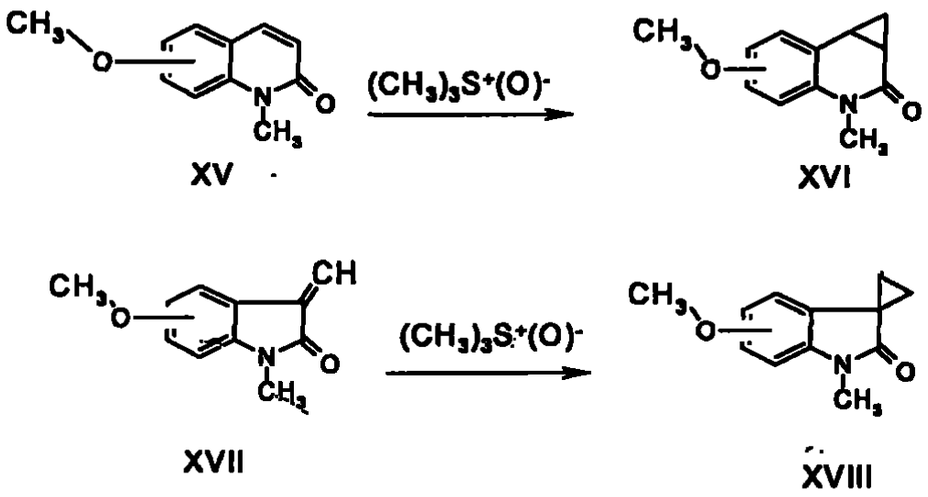
WO 95/22540 PCT/US95/01992

Compounds of the formula X can be formed via acylation of the aniline of formula IX with an acylating agent such as 3-chloropropionyl chloride or chloroacetyl chloride. Typically, this transformation is carried out in an inert solvent or mixtures of solvents such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, benzene, THF, dioxane, water or chloroform, or any inert solvent, in the presence of a base such as a bicarbonate, a carbonate or triethyl amine, at a temperature between about –50°C and about the reflux temperature of the solvent, for a period of about 15 minutes to about 24 hours. Preferably, the compound of formula X is formed by the reaction of 3-chloropropionyl chloride in methylene chloride/water, using sodium bicarbonate as the base, at about ambient temperature for about 16 hours. The compound of formula XI is formed by reacting the corresponding compound of formula X with a Lewis acid such as aluminum chloride, stannic chloride, stannous chloride, or titanium chloride, either neat or in an inert solvent such as methylene chloride, dichloroethane, chloroform, benzene or toluene, at a temperature from about ambient temperature to about 300°C, for a period of about 5 minutes to about 2 hours. Preferably, the compound of formula XI is formed by the reaction of the corresponding compound of formula X with aluminum chloride, neat, at about 210°C for a period of about 10 minutes.

Compounds of the formula XI wherein R^5 is hydroxy and/or R^6 is hydrogen can be converted into the corresponding compounds wherein R^5 or R^6 is, respectively, an alkoxy or alkyl group by reacting them with a suitable electrophile chosen from methyl iodide, dimethyl sulfate and methyl triflate. This reaction is conducted in the presence of a base such as sodium or potassium t-butoxide or sodium or potassium hydride. A suitable inert solvent such as THF, ether or dimethoxyethane can be used. The reaction is conveniently carried out at a temperature from about –50°C to about ambient temperature. Preferred conditions involve using methyl iodide in THF, in the presence of potassium t-butoxide, at a temperature from about 0°C to about ambient temperature, for about 16 hours.

0159922 04100D

Scheme D

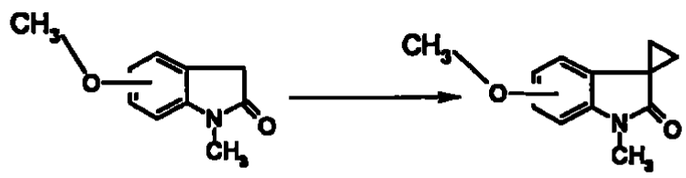


XV XVI

XVII XVIII

Compounds XVI and XVIII may be prepared as shown in Scheme D using conditions described by Bernard et al. CAN 57: 120195. The reaction may be conducted with trimethylsulfonium iodide, chloride or bromide, in a solvent such as DMSO or DMF using a base such as sodium or potassium hydride, at a temperature from about 0°C to about –200°C for about 1 hour to about 1 week. Preferred conditions involve using trimethylsulfonium chloride in DMSO with sodium hydride at a temperature of about 100°C for about 1 week. Compounds XVI and XVIII can then be transformed as above into compounds of the formula II (see Scheme B) and further transformed into compounds of the formula I (see Schemes A-I and A-III).

Scheme E



XIX XVIII

Compounds of the formula XVIII are preferably prepared directly from the corresponding compounds of formula XIX through the use of a suitable base and alkylating agent in an inert solvent. Suitable bases include but are not limited to sodium, potassium or lithium hydride, and lithium dialkylamides such as lithium diisopropyl amide, lithium hexamethyldisilazide, sodium hexamethyldisilazide or potassium hexamethyldisilazide. Suitable alkylating agents include dibromoethane, iodobromoethane, ethylene glycol dimesylate or ditosylate, iodochloroethane and the like. Suitable inert solvents include THF, ether, dimethoxyethane and DMF. The reaction can be conducted at temperatures from

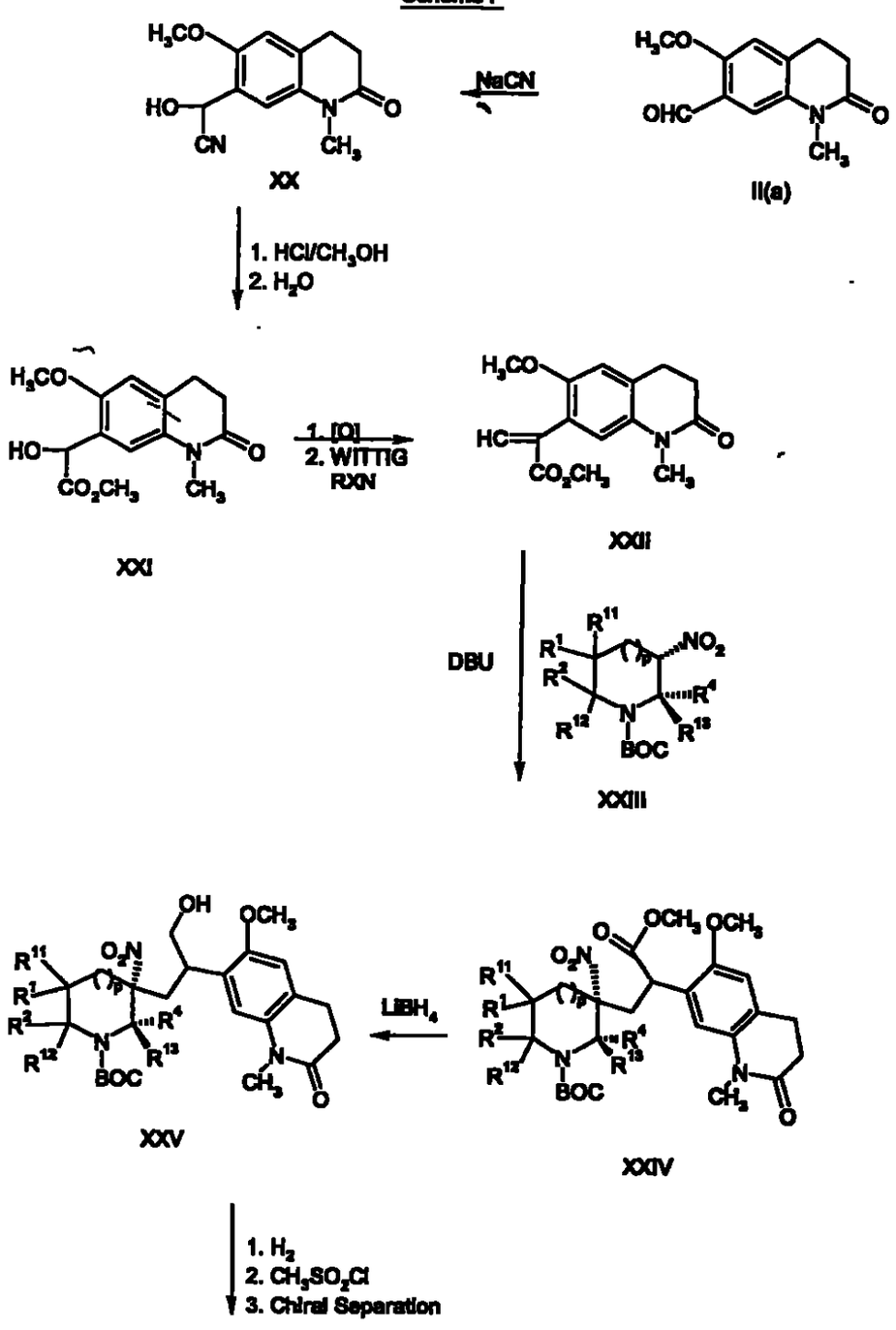
about 0°C to about the reflux temeperature of the solvent. The most preferred conditions involve reaction of the substrate XIX in DMF with sodium hydride as the base and dibromoethane as the alkylating agent at about room temperature for about 4 hours.

0019592E.04100D

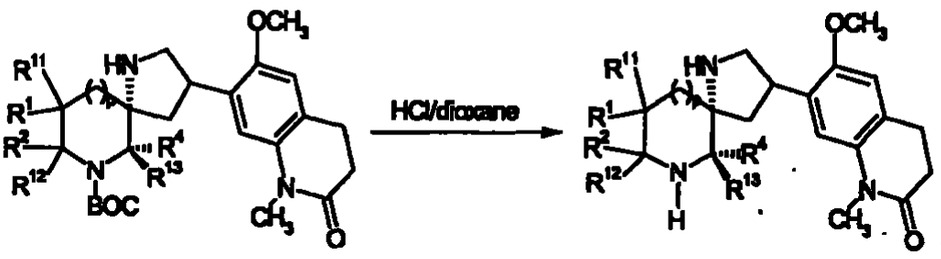
00537 535 547

0019592 .04100D

Scheme F



Scheme F (continued)



XXVI I(b)

The spirocyclic compounds outlined in Scheme F can be prepared using the following general reaction sequence. The starting aldehyde of formula II(a) is dissolved in a non-polar solvent, preferably ethyl acetate, at a temperature from about –50°C to about 50°C, preferably at about room temperature, and to this solution is added aqueous sodium bisulfite, followed by aqueous sodium cyanide (NaCN). The mixture is stirred for about 1 to about 24 hours, preferably for about 4 hours, a second portion of aqueous NaCN is added, and stirring is continued for about 18 hours. The resulting cyanohydrin of formula XX is isolated and dissolved in methanol saturated with hydrogen chloride (HCl) gas. The resulting solution is then refluxed for about 3 hours. From this solution the desired hydroxy-ester of formula XX can be isolated.

The hydroxy-ester of formula XXI can be oxidized to the corresponding keto-ester using a variety of oxidizing reagents (preferably CrO_3/H_2SO_4; Jones reagent) in a non-protic solvent, preferably acetone. The keto-acid is then reacted with methyl-triphenylphosphonium bromide using standard Wittig conditions (n-Bu Li/THF; about -20°C to about room temperature) to afford the unsaturated ester derivative of formula XXII. The unsaturated ester derivative of formula XXII is then mixed with the compound of formula XXIII in a non-polar solvent, preferably tetrahydrofuran (THF), and treated with a non-aqueous base, preferably 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). The reaction is then heated to reflux for about 4 to about 36 hours, preferably for about 16 hours. The resulting ester adduct of formula XXIV can then be reduced using a variety of known reducing agents, preferably $LiBH_4$, in a nonprotic ether solvent, preferably ethyl ether, to afford the nitro alcohol derivative of formula XXV.

Reduction of the nitro group can be accomplished using standard methodology, preferably hydrogenation in ethanol using a Raney nickel catalyst, and cyclization to the spirocycle can be accomplished by activation of the alcohol, preferably using methanesulfonyl chloride in methylene chloride at about –20 to about 40°C, preferably about 5°C. Separation of the resulting enantiomers by chiral chromatography is a standard procedure known to

0019922 04000

those skilled in the art. Final removal of the nitrogen protecting group using standard conditions, preferably dioxane/HCl, affords the final product of formula I(b).

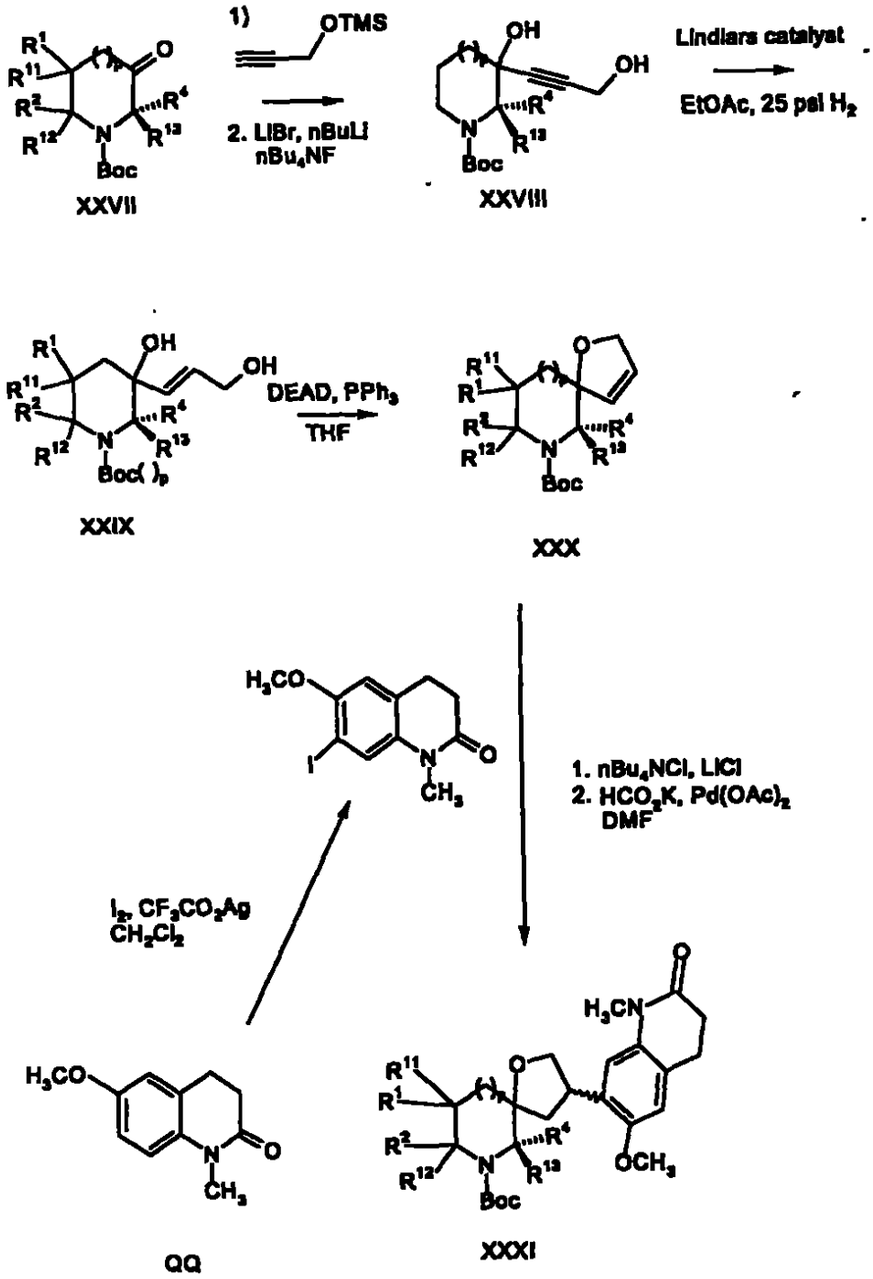
Compounds of the formula I wherein B is CH_2, A is CH and G is OCH_2 can be prepared using the method illustrated in Scheme G. Compounds of the formula QQ can be replaced with the appropriate compound of formula IV, as defined above for Scheme B to obtain compounds of the formula I having desired definitions of Q, W, Y, Z, R^6, R^8, R^7 and R^8.

0019592 .04100D

550
0054

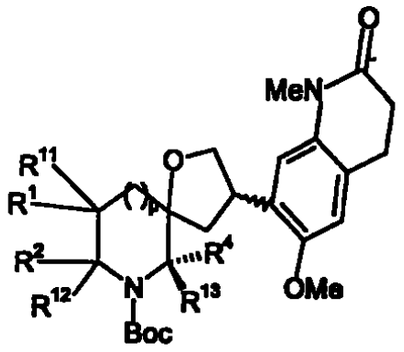
0001h0'226561D9

Scheme G

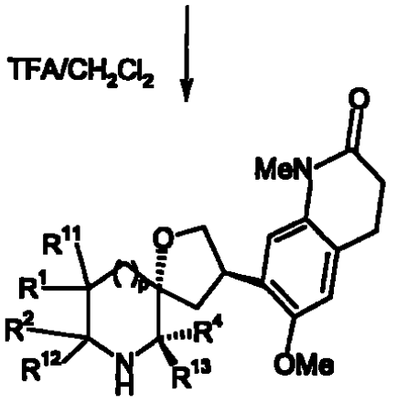


551
00541

Scheme G continued



XXXI



I(c)

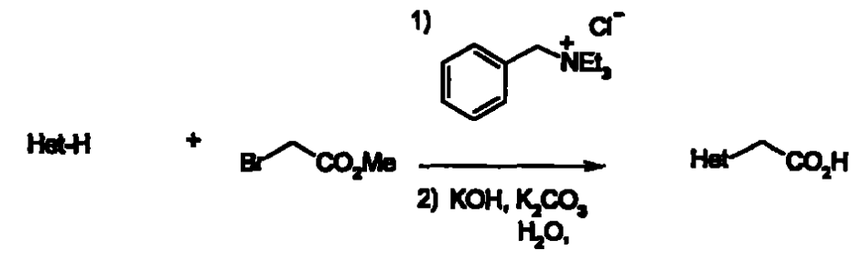
Me = CH_3

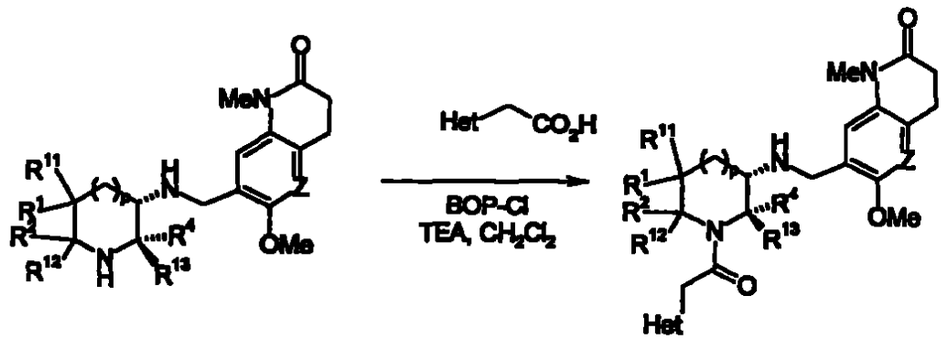
WO 01/92268 PCT/US01/17009

Scheme H illustrates a method of adding a Het-CH_2-C(=O)- group, as substituent R^3, to an analogous compound of the formula I wherein R^3 is hydrogen. (Het, as used herein, is defined as the heterocyclic substituents on R^3 are defined above).

Scheme J illustrates an alternate method for making certain compounds of the formula I.

Scheme H



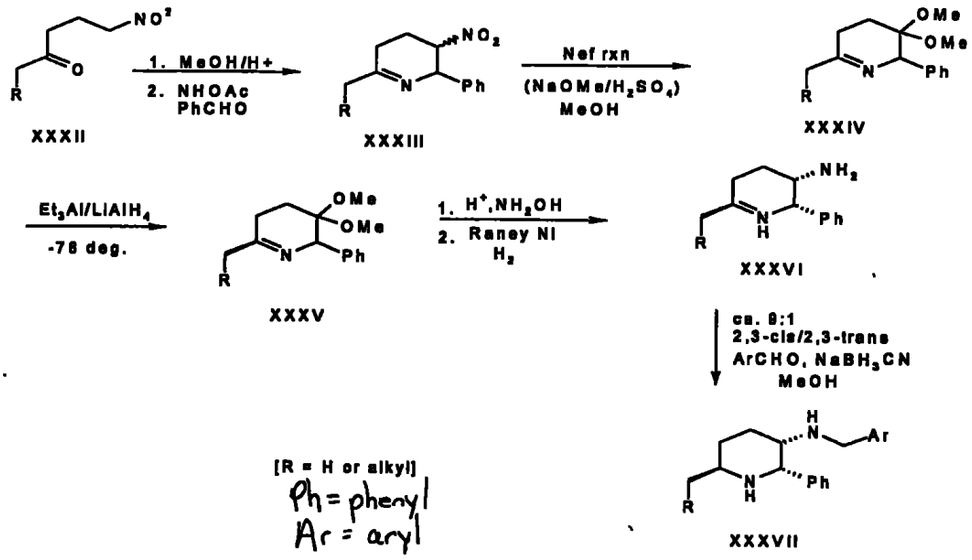


I(d) I(e)

Me=CH_3, Et=CH_2CH_3

0119592 .0H1000

Scheme J



XXXII XXXIII XXXIV

XXXV XXXVI

XXXVII

[R = H or alkyl]

Ph = phenyl
Ar = aryl

Scheme K illustrate the synthesis of certain compounds of the formula I wherein Q is SO_2 and W is ethylene.

The starting material used in this scheme (compound XXXVIII) can be prepared from commercially available 4-methoxy-2-methyl aniline by reaction with methanesulfonyl chloride (or bromide) or methanesulfonic anhydride in the presence of a suitable base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethyl amine, N-methylmorpholine, or sodium or potassium carbonate or bicarbonate, in an organic solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, ethyl acetate, carbon tetrachloride or chloroform. Preferably, the reaction is carried out in methylene chloride with methanesulfonyl chloride in the presence of pyridine. The resulting sulfonamide is treated with a suitable base such as sodium or potassium hydride or sodium or potassium tert-butoxide in a solvent such as DMF, N-methylpyrrolidinone, dimethyl acetamide, THF or DMSO. The resulting salt is reacted with methyl iodide or dimethyl sulfate to form the compound of formula XXXVIII. Preferably, the reaction is conducted in DMF at ambient temperature using methyl iodide, with sodium hydride as the base. Reaction of the compound of fromula XXXVIII in carbon tetrachloride or dichloroethane with N-bromosuccinimide or dibromodimethyl hydantoin, dibromodiphenyl hydantoin or elemental bromine, with or without irradiation by a flood light, at a temperature near the reflux point of the solvent, yelds the bromide of formula XXXIX. Preferably, the reaction is conducted in carbon tetrachloride with N-bromosuccinimide, under reflux, in the presence of high intensity visible light.

The bromide of formula XXXIX is then cyclized to form the sultam of formula XL as follows. Formation of an anion with a base such as sodium or potassium hydride or sodium or potassium tert-butoxide in a solvent such as DMF, N-methylpyrrolidinone, dimethyl acetamide, THF or DMSO produces an intermediate sultam that has a structure identical to that of compound XL except that the aldehyde of compound XL is replaced with a hydrogen atom. Direct or indirect formylation of such intermediate sultam yields the compound of formula XL. Any of a variety of formylation methods known to those skilled in the art may be used to introduce a formyl group onto the benzene ring. For example, direct formylation may be accomplished by contacting the compound of formula with a suitable formylating agent in the presence of a suitable catalyst. Suitable formylating agents/catalyst systems include dichloromethyl methyl ether/titanium (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/TiCl_4$), dichloromethyl methyl ether/aluminum chloride ($Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$), dichloromethyl methyl ether/tin (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/SnCl_4$), dichloromethyl methyl ether/boron trifluoride etherate (Cl_2CHOCH_3/BF_3-OEt), trifluoroacetic acid (CF_3CO_2H)/hexamethylenetetramine (modified Duff's conditions) and phosphoryl trichloride ($POCl_3$)/DMF (Vilsmeier's conditions).

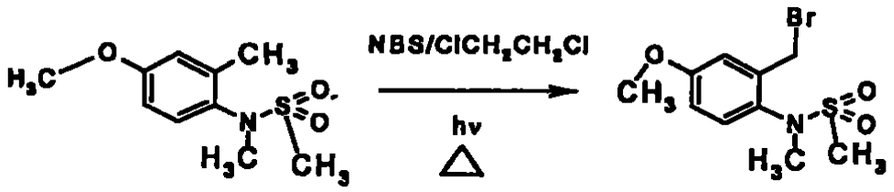
Indirect formylation may be achieved by halogenating the intermediate sultam referred to above, displacing the halogen atom with a cyano group, and then subjecting the

0001 '04 '22 561995

resultant cyano-substituted compound to reduction. Alternatively, the halogen can be subjected to halogen metal exchange with butyl lithium. The lithium intermediate can then be treated with dimethylformamide to afford II. The halogenation can be carried out according to the procedure reported by G. A. Olah et. al., J. Org Chem, 58, 3194 (1993). The displacement of the halogen atom with a cyano group may be performed according to the methods reported by D. M. Techaem et. al., Synth Commun, 24, 887 (1994) and by K. Takagi et. al., 64 Bull Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). The reduction can be performed in the presence of diisopropyl aluminiumhydride (DIBAL-H) in dichloromethane or Raney nickel in formic acid. The aldehyde of formula XL is then coupled to the appropriate compound of formula T-NH_2, which is defined as above for Scheme A-I except that R^2 is BOC, as described in Schemes A-I through A-III.

0019592 .04100D

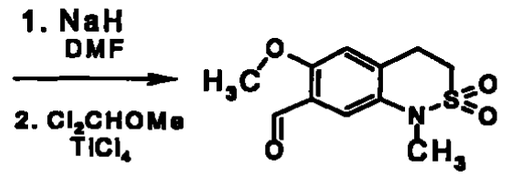
Scheme K



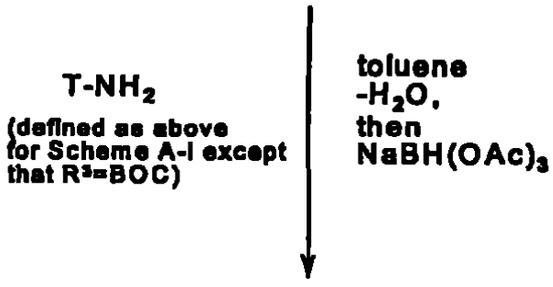
(available in two steps from 4-methoxy-2-methyl aniline)

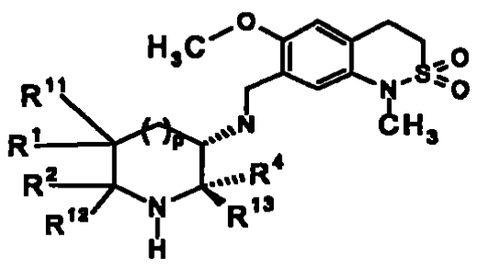
XXXVIII

XXXIX



XL





I(d)

0019592 .04000

Scheme L illustrates a method of preparing compounds of the formula I wherein R^2 is benzyl and wherein R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a ring.

. The starting materials for Scheme L can be prepared from 2-bromo-3-hydroxypyridine, or, in a similar fashion, from 2-iodo-3-hydroxypyridine. The reaction may be conducted using either of these starting materials and a nucleophile such as phenyl (or substituted phenyl) boronic acid or another aryl substituted boronic ester or phenylalkyl borane and/or an aryl (or substituted aryl) stannane such as phenyl tri-n-butylstannane or phenyltrimethylstannane. A palladium catalyst is usually employed. It can be either a palladium (0) source with a variety of phosphine ligands, including but not limited to palladium tetrakistriphenyl phosphine, or a non-phosphine source such as palladium dibenzylidene acetone (dba) or a palladium (II) source such as palladium acetate or palladium dichloride bis triphenylphosphine. The reaction can be carried out in a variety of solvents or mixtures of solvents such as ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, or DMF and water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent in the presence of a suitable base such as sodium or potassium carbonate or bicarbonate. Preferably, 2-bromo-3-hydroxypyridine and phenylboronic acid, with palladium tetrakistriphenyl phosphine as the catalyst, in a mixture of benzene water and sodium carbonate, are used.

The product from this step (compound XLII) is alkylated with benzyl bromide, chloride, mesylate, triflate or iodide or a substituted benzyl bromide in one of a variety of solvents such as acetonitrile, ethanol, methanol or water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent. The product of this reaction is a pyridine salt. The most preferred conditions involve the use of acetonitrile at reflux with benzyl bromide to form a pyridinium bromide. The resulting salt of formula XLIII can be converted into a betaine with a suitable base, either as a separate step or <u>in situ</u> via the following reaction. Typically, the pyridium salt is treated with amberlite or another type of basic ion exchange resin or triethyl amine, diisopropylethyl amine, sodium hydroxide, sodium carbonate or bicarbonate at about ambient temperature. The most preferred conditions involve using amberlite, a strongly basic ion exchange resin. The betaine is then reacted with a vinyl sulfone such as phenyl vinyl sulfone or substituted phenyl vinyl sulfone in an inert solvent such as ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, or DMF, at about the reflux point of the solvent. Typically, a radical inhibitor such as hydroquinone or a related inhibitor is added to prevent radical polymerization of the vinyl sulfone. Most preferably, phenyl vinylsulfone in refluxing toluene with hydroquinone is used.

The resulting product, an enone, contains a carbon-carbon double bond, which can be reduced under 1-110 psi of hydrogen pressure using a suitable catalyst such as palladium

60195922.040100

558
0054

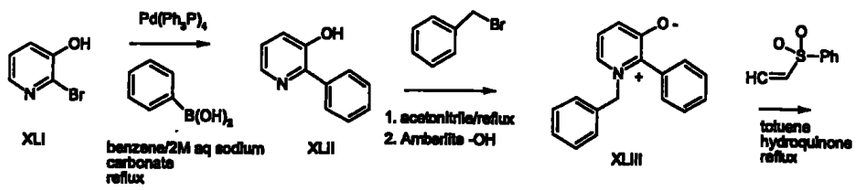
on carbon, palladium hydroxide, platinum oxide or platinum on carbon. This reaction may be carried out in a solvent such as methanol, ethanol or water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent. Alternatively, the reaction can be conducted using ammonium formate or another formate salt as the source of hydrogen. Preferably, ammonium formate in methanol at reflux is used. The resulting ketone is converted into an oxime ether or an oxime using hydroxylamine methyl ether or, alternatively, ethyl or benzyl ether as well as hydroxyl amine itself. The reaction is carried out in a solvent or mixture of solvents selected from ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, DMF, methanol, ethanol and water, or mixtures thereof, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent, with a suitable buffer such as sodium or potassium acetate. The most preferred conditions involve using a refluxing mixture of methylene chloride, methanol and water with hydroxylamine methyl ether and sodium acetate. The resulting oxime methyl ether can be selectively reduced with a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxy borohydride or triethyl silane in a solvent under acidic conditions. Suitable solvents include acetic formic and trifluoroacetic acid. This reaction is usually run at about ambient temperature. Most preferably, sodium cyanoborohydride in acetic acid is used.

Reduction of the hydroxylamine ether can be combined with removal of the phenylsulfone functionality. The reducing agent is typically sodium, lithium or potassium metal, or sodium amalgam, aluminum amalgam or samarium diiodide. The reaction can be conducted in a solvent or a mixture of solvents selected from liquid ammonia, ethanol, methanol, toluene, THF, t-butanol and similar solvents. The reaction is usually conducted at a temperature from about –33°C to about ambient temperature or about the reflux point of the solvent. The most preferred conditions involve using sodium metal in liquid ammonia/THF at reflux. In the final step, the aldehyde of formula XL is coupled to the diazabicyclo[3.2.1]octane of formula XLVII under the conditions described above for schemes A-I – A-III.

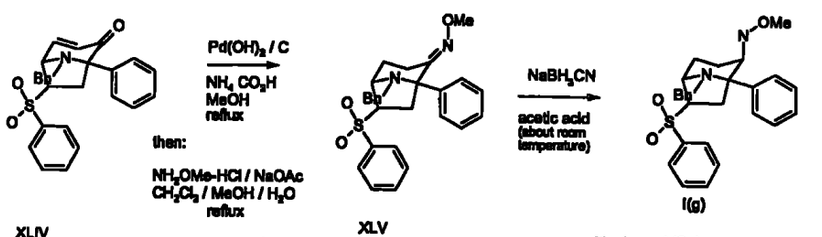
0019592 04100

559

Scheme L



XLI XLII XLIII

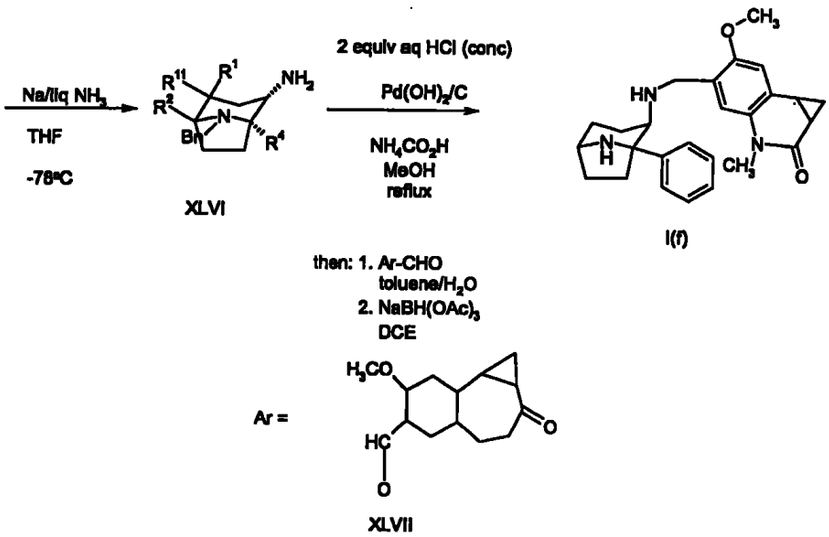


XLIV XLV I(g)

[the benzyl (Bn) group is bonded to the tertiary nitrogen]

560

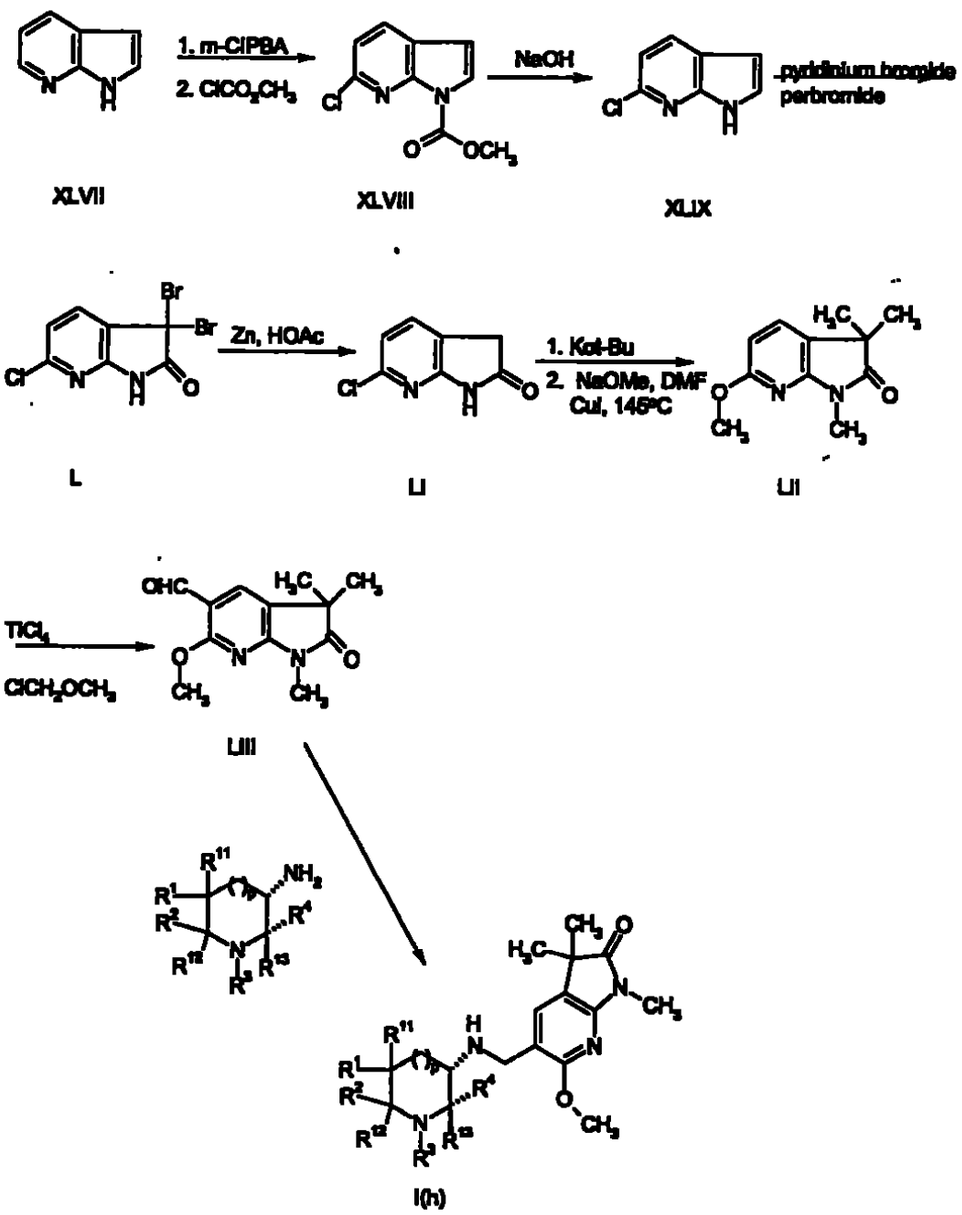
Scheme L (continued)



561

0001h0"226561109

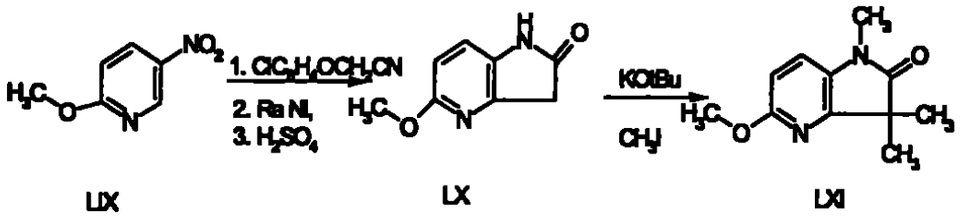
SCHEME M



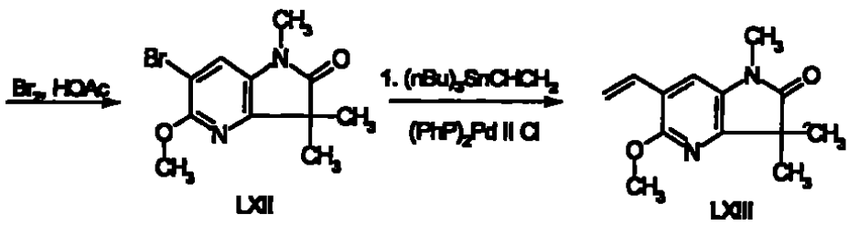
Referring to Scheme M, 7-azaindole (formula XLVII) (Aldrich) is treated with 1.4 equivalents of m-chloroperbenzoic acid in dichloroethane at about ambient temperature for a period of about 4 hours. The product from the foregoing reaction is isolated and dissolved in THF and treated with 1 equivalent of hexamethyldisilane and 2.5 equivalents of methylchloroformate at about ambulent temperature for about 16 hours. This reaction yelds the chlorinated compound having formula XLVIII. Sodium hydroxide hydrolysis in methanol/water at about ambient temperature, for about 2 hours yelds 6-chloro-7-azaindole (formula XLIX). Sequential treatment of this intermediate with pyridinium bromide perbromide in t-butanol (t-BuOH) at about ambient temperature for about 16 hours, followed by treatment with Zn in acetic acid (HOAc) at about ambient temperature for about 20 minutes affords 6-chloro-7-azaoxindol-2-one (compound LI). The compound of formula LI is then permethylated using methyl iodide/potassium t-butoxide at about ambient temperature for about 16 hours and then converted to the 6-methoxy derivative of formula LII using sodium methoxide (NaOMe) in DMF and a copper (I) iodide (CuI) catylist at about 145°C, for about 6 hours. The resulting aldehyde of formula LIII can then be formed by reacting the compound of formula LII with titanium tetrachloride ($TiCl_4$)/chloromethyl methyl ether at about ambient temperture for about 16 hours. Standard reductive amination conditions to couple the compound of formula LIII to the apprporiate compound of formula T-NH_2 will yelld the desired final product of formula I(h).

EO195922 .04100D

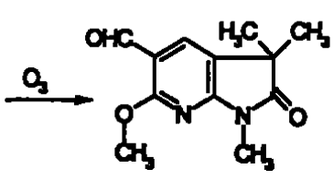
SCHEME N



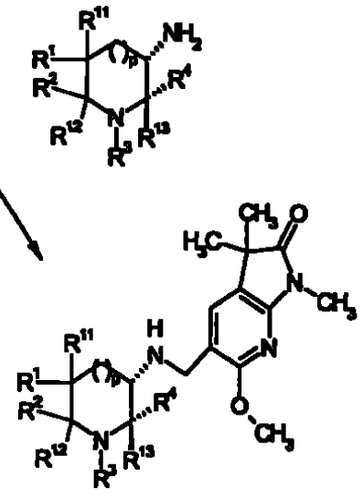
LIX LX LXI



LXII LXIII



LXIV



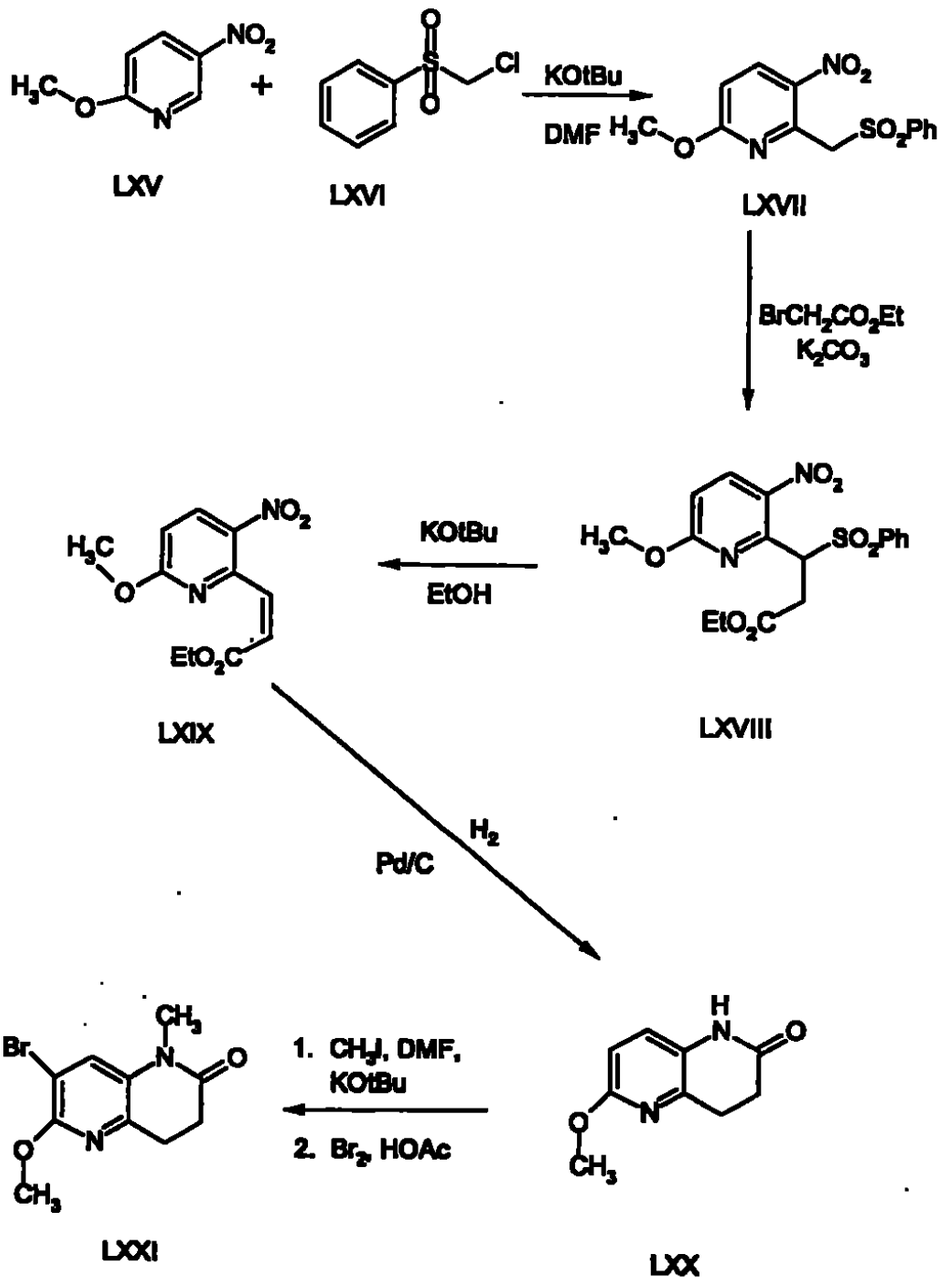
I(j)

WO 95/22544 PCT/US95/01000

Referring to Scheme N, the 4-aza-5-methoxy-oxindole intermediate (LX) can be prepared according to the literature (See Robinson *et al.*, *J. Het. Chem.*, 1996, 33, 287-293). It is permethylated using methyl iodide/potassium t-butoxide at about ambient temperature for about 16 hours, and then brominated (using liquid bromine (Br_2) and acetic acid) at about 60°C for about 1 hour). Vinylation of the compound of formula LXII is accomplished using tri-n-butyl-vinyl tin, hexamethylphosphoramide (HMPA), and a $(Ph_3P)_2PdCl_2$ catalyst at about 65°C for about 14 hours. Ozonolysis of the vinyl group in methylene chloride for about 5 minutes afforded the aldehyde derivative of formula LXIV. The desired final product of formula I(j) is formed using standard reductive amination conditions with the appropriate compound of formula T-NH_2, as described above for Schemes A-I – A-III.

WO 99/22694 PCT/US98/22694

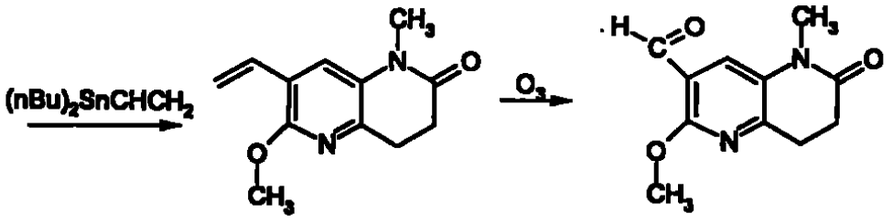
Scheme O



60195922 "04100D

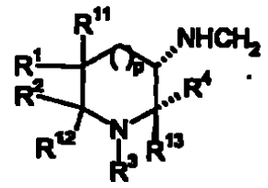
00556

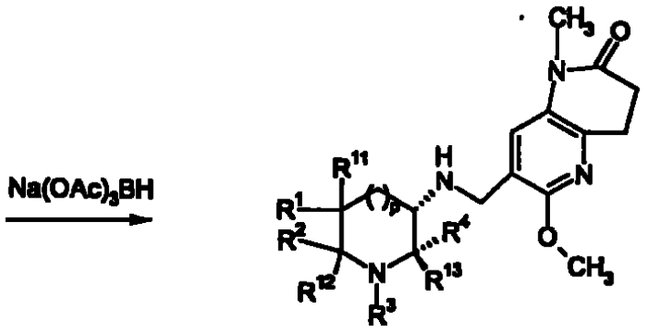
Scheme O continued



LXXII LXXIII

+





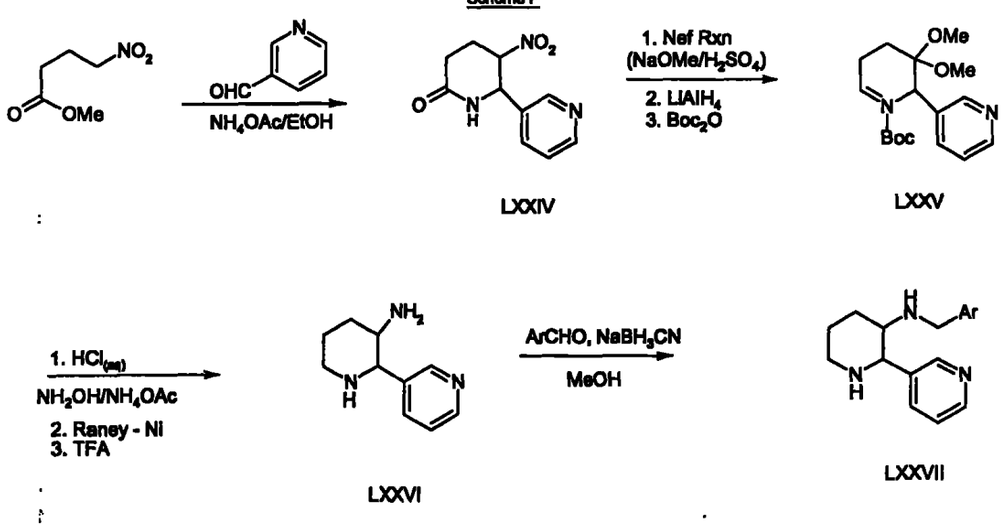
I(k)

EDITED 95 22.04.2000

Referring to Scheme O, 2-methoxy-5-nitropyridine (formula LXV) is converted into the phenyl sulfone derivative having formula LXVII by reacting it with potassium t-butoxide in DMF at about ambient temperature for about 16 hours. The latter compound is then alkylated with ethyl bromoacetate in DMF, in the presence of potassium carbonate (K_2CO_3) at about 45°C for about 2 hours. Hydrogenation (using hydrogen gas at about 40 psi, a palladium on carbon catalyst and an ethanol solvent) for about 18 hours affords the ring cyclized product of formula LXX. The compound of formula LXX isthen reacted with methyl iodide at about 0°C in DMF for about from 1 to about 4 hours, in the presence of an organic bas, preferably potassium t-butoxide. After the reactants are mixed at about 0°C, the reaction mixture is allowed to warm to ambient temperature. Bromination of the resulting intermediate using liquid bromine and acetic acid at about 60°C, for about 1 hour, yields the compound of formula LXXI. Vinylation to produce the compound of formula LXXII can then be accomplished using tri-n-butyl-vinyl tin, HMPA, and a $(Ph_3P)_2PdCl_2$ catalyst at about 65°C for about 14 hours. Ozonolysis of the vinyl group in methylene chloride for about 5 minutes affords the aldehyde derivative of formula LXXIII. The desired final product of formula I(k) is formed using standard reductive amination conditions with the appropriate compound of formula T-NH_2, as described above for Schemes A-I – A-III.

0019922 .0410

Scheme P


NO2
OMe
O
OHC
N
NH4OAc/EtOH
NO2
O
N
H
N
1. Nef Rxn
(NaOMe/H2SO4)
2. LiAlH4
3. Boc2O
OMe
OMe
N
Boc
N
LXXIV
LXXV
1. HCl(aq)
NH2OH/NH4OAc
2. Raney - Ni
3. TFA
NH2
N
H
N
ArCHO, NaBH3CN
MeOH
H
N
Ar
N
H
N
LXXVI
LXXVII

569
00559

The preparation of other compounds of the formula I not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

The compounds of formula I, and the intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

The compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be administered to mammal via either the oral, parenteral or topical routes. In general, these compounds are most desirably administered in doses ranging from about 0.01 to about 1500 mg per day, in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 0.5 mg to about 500 mg per kg of body weight per day is most desirably employed. Nevertheless, variations may occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such higher dose levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the three routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of this invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

0159922 · 04/1000

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the compounds of the present invention topically when treating inflammatory conditions of the skin and this may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The activity of the compounds of the present invention as substance P antagonists is determined by their ability to inhibit the binding of substance P at its receptor sites in IM-9 cells employing radioactive ligands. The substance P antagonist activity of the compounds described herein is evaluated by using the standard assay procedure described by D. G. Payan et al., as reported in the The Journal of Immunology , 133, 3260 (1984). This method essentially involves determining the concentration of the individual compound required to reduce by 50% the amount of radiolabelled substance P ligands at their receptor sites in said isolated cow tissues or IM-9 cells, thereby affording characteristic IC_{50} values for each compound tested. More specifically, inhibition of [^{3}H]SP binding to human IM-9 cells by compounds are determined in assay buffer (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 1 mM $MnCl_2$, 0.02 % bovine serum albumin, bacitracin (40 µg/ml), leupeptin (4 µg/ml), chymostatin (2 µg/ml) and phosphoramidon (30 µg/ml)). The reaction is initiated by the addition of cells to assay buffer containing 0.56 nM [^{3}H]SP and various concentrations of compounds (total volume, 0.5 ml) and allowed to incubate for 120 min at 4 °C.

0019922 04100

Incubation is terminated by filtration onto GF/B filters (presoaked in 0.1 % polyethylenemine for 2 hours). Nonspecific binding is defined as the radioactivity remaining in the presence of 1 μM SP. The filters are placed into tubes and counted using liquid scintillation counter.

The activity of the compounds of this invention against generalized anxiety disorder can be determined by inhibition of GR73632-induced tapping test in gerbils. More specifically, gerbils are lightly anesthetized with ether and the skull surface is exposed. GR73632 or vehicle (PBS, 5 μl) are administered directly into the lateral ventricles via a 25 gauge needle inserted 4.5 mm below bregma (preceded by pretreatment with an antagonist, 0.1-32.0 mg/kg, s.c. or p.o.). Following injection, gerbils are placed in 1 L beaker individually and monitored for repetitive hind paw tapping. Some compounds prepared in the following Examples were tested in accordance with these testing methods. As a result, it was found that the compounds of the present inventions have good antagonist activity toward substance P, particularly good activity against CNS disorders with decreased side effects.

The present invention is illustrated by the following examples. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific details of these examples. Melting points are uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance spectra (^{1}H NMR) and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra were measured for solutions in deuterochloroform ($CDCl_3$) or in CD_3OD or CD_3SOCD_3 and peak positions are expressed in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (TMS). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad.

0019592 • 01-1000

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Preparation 1

6-Hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline

P-aminophenol [0.5 gm (4.58 mmol)] was dissolved in 30 ml of each methylene chloride and saturated aqueous bicarbonate solution and it was stirred for 5 min at ambient temperature. 3-chloropropionyl chloride [0.49 ml (5.04 mmol.)] was added over 10 min. and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours. A large amount of precipitate was observed. The solids were filtered and dried to afford 0.82 gm (90 %) of an off white solid. MS APCI m/e 200 (p+1)

Combine 0.82 gm (4.1 mmol.) and 1.8 gm (12.3 mmol.) aluminum chloride as a mixture of solids. The mixture was then heated in an oil bath at 210°C for 10 min or until the gas evolution ceases. The reaction mixture was then allowed to cool to ambient temperature and then quenched in ice/water mixture. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate which was separated, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to a light brown solid 0.68 gm (87 %) MS APCI m/e 164 (p+1)

00562 572

EP 0 199 562 A1

Preparation 2

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline

A solution of 0.58 gm (3.58 mmol.) 6-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline was prepared in 10 ml acetone followed by the addition of 1.48 gm (10.58 mmol.) potassium carbonate and 0.51 ml (5.36 mmol.) dimethyl sulfate. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours and then evaporated in vacuo. The residue was partitioned between saturated aqueous bicarbonate solution and methylene chloride. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 96/4 methylene chloride/methanol to afford 0.53 gm (85 %) of the desired product as a white solid. MS APCI m/e 178 (p+1)

Preparation 3

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

A mixture of 0.29 gm (2.19 mmol) aluminum chloride in 5 ml of methylene chloride was prepared under nitrogen gas N_2 and stirred for 15 minutes and then cooled to 0°C. The mixture was treated with 0.2 gm (1.13 mmol) 6-Methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one in 5 ml of methylene chloride. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then cooled to – 5°C. Dichloromethylmethyl ether 0.28 ml (3.07 mmol) was added over a 5 minutes. period and the green reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 6 hours. The reaction mixture was diluted with 2N HCl and extracted with methylene chloride (4 X 10 ml). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield an off white solid. The crude product was chromatographically purified on silica gel, eluting with 7/3 ethyl acetate / hexane. There was obtained 125 mg (54 %) of an off white solid. MS APCI m/e 206 (p+1)

Example 1

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a flame dried round bottom flask fitted with Dean-Stark trap, condenser and nitrogen atmosphere was placed: 66 mg (0.37 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 77 mg (0.37 mmole) 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde in 15 ml of toluene containing 3Å molecular sieves. The reaction mixture was heated under reflux for 6 hours and monitored by mass spectrum analysis for the presence of the imine intermediate. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in approximately 15 ml of dichloroethane and was treated with 102 mg (0.48 mmol.) sodium triacetoxyborohydride and then stirred for 16 hours under nitrogen at ambient temperature. The reaction mixture was then washed with aqueous saturated sodium bicarbonate solution, washed with brine and then dried and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with 95/5 $CHCl_3$/MeOH containing 3 drops of concentrated NH_4OH solution.

573

There was obtained 100 mg of the free base (75 %) which was converted to the above named product as the hydrochloride in the following manner. Treatment of methanol with 3 equivalents (53 µl, 0.82 mmol) acetyl chloride afforded a methanolic hydrochloric acid (HCl) solution, which was stirred for 10 minutes. The free base was added in methanol and the mixture was again stirred for 10 minutes and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in the minimum amount of methanol and treated with ether until a cloudy precipitate form. Upon standing the di-HCl salt was obtained in 46 % overall yield (75 mg). Mp 233-235°C MS, APCI m/e 368 (p+1).

Preparation 4

1-Ethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (preparation 3) 60 mg (0.293 mmol) was dissolved in 5 ml of anhydrous THF and the solution was cooled to 0°C. The reaction mixture was treated with 33 mg (0.293 mmol) of potassium t-butoxide whereupon it became yellow in color. After stirring for 30 minutes, the mixture was treated with 23 µl (0.293 mmol) ethyl iodide and slowly warmed to room temperature while stirring for 16 hours (h). The reaction mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to an oil. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 6/4 ethyl acetate / hexane to afford 34 mg (40 %) as a white solid. MS APCI m/e 234 (p+1)

Preparation 5

1-Methyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde 30 mg (0.146 mmol) was dissolved in 5 ml of anhydrous THF and the solution was cooled to 0°C. The reaction mixture was treated with 16 mg (0.146 mmol) of potassium t-butoxide whereupon it became yellow in color. After stirring for 30 minutes, the mixture was treated with 14 µl (0.146 mmol) dimethylsulfate and slowly warmed to room temperature while stirring for 16 hours. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to an oil. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 6/4 ethyl acetate/hexane to afford 16 mg (50 %) as a white solid. MS APCI m/e 220 (p+1)

Example 2

1-Ethyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a 50 ml round bottom flask fitted with a Dean Stark water separator, condenser and nitrogen cap was placed 0.027 gm (0.151 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 0.033 gm (0.151 mmole) 1-Ethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (preparation 5) in 10 ml of toluene containing 3A molecular sieves.

EP0199622 • 04.10.00

567
00564 574

The reaction mixture was heated for 18 hours under reflux. The solution was then allowed to cool to room temperature and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in 25 ml of dichloroethane and treated with 0.048 gm (0.229 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the solution was stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction was then partitioned between saturated aqueous bicarbonate solution and dichloromethane. The organic phase was washed with saturated brine and then dried over sodium sulfate before evaporation in vacuo. The crude product was chromatographed on silica gel eluting with 95 $CHCl_3$, 4 MeOH, 1 NH_4OH. The resulting oil was taken up in methanol which had previously been treated with 17.5 µl of acetyl chloride. The solution was evaporated in vacuo and the dihydrochloride salt of the desired product was obtained by recrystallization from methanol – ether; 33 mg (47 %). Mp 253 – 255°C; MS, APCI m/e 394 (p+1).

Preparation 6

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was placed 87 mg (2.17 mmol) of 60% sodium hydride in mineral oil and 15 ml of dimethylformamide (DMF). The mixture was cooled to 0°C and was treated with 350 mg (1.97 mmol) of 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (Preparation 2) in the minimum amount of DMF. The reaction mixture was stirred for 0.5 hours at 0°C and was then treated with 226 mg (1.97 mmol) mesyl chloride. The mixture was slowly allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was quenched by the addition of 30 ml of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the mixture was extracted with methylene chloride (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude oil was purified by silica gel chromatography eluting with 1/1 ethyl acetate / hexane to afford a light yellow oil in 35 % yield (177 mg). Mass spectrum APCI m/e 258 (p+1).

Preparation 7

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 180 mg (1.35 mmol) aluminum chloride and 10 ml of methylene chloride. The mixture was stirred at ambient temperature for 0.25 hour and then cooled to 0°C followed by the addition of 177 mg (0.69 mmol) 1-methanesulfonyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then treated with 171 µl (1.89 mmol) of dichloromethylmethyl ether before allowing the reaction to slowly warm to room temperature over 16 hours. The reaction mixture was quenched with 30 ml of 2M HCl and extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The combined organics were then washed with saturated aqueous bicarbonate solution and brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with 95/5

WO 95/22552 - PCT/US95/01000

methylene chloride/methanol to afford an off white solid in 66 % yield (130 mg). Mass spectrum APCI m/e 284 (p+1).

Example 3

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1 and 2: 81 mg (0.46 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 130 mg (0.46 mmole) 1-Methanesulfonyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 6 % overall yield (12.5 mg). Mp 237-241°C MS, APCI m/e 444 (p+1).

Preparation 8

4-Methoxy-N-methylacetanilide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 1.0 gm (6.05 mmol) 4-methoxyacetanilide and 20 ml of THF. The solution was cooled to 0°C and was treated with a 1M solution of 680 mg (6.05 mmol) potassium t-butoxide (K-O-t-Bu) in tetrahydrofuran (THF) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was treated with 570 µl (6.05 mmol) dimethyl sulfate by dropwise addition followed by slow warming to ambient temperature over 16 hours. During this time the clear reaction mixture became a cloudy mixture. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was triturated with petroleum ether and the resulting solid was removed as it was determined to be unreacted starting material. The mother liquor was concentrated to an oil 780 mg (72 %) to afford the above named product. Mass spectrum APCI m/e 180 (p+1).

Preparation 9

3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 10 ml of anhydrous THF followed by 390 µl (2.79 mmol) diisopropylamine. The solution was cooled to –78°C followed by the dropwise addition of 1.1 ml (2.79 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium in hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to – 50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.5 gm (2.79 mmol) 4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1 hour at –78°C. Acetone (205 µl (2.79 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 1 hour. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform ($CHCl_3$) (3x30ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in

001959229 · 041000

5,96
5,67
00-766

vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 1/1 to afford 375 mg (57 %) of the desire product. Mass spectrum APCI m/e 238 (p+1).

Preparation 10

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.2 gm (0.84 mmol) 3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 150°C for 15 minutes. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (2x20 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed 158 mg (85 %) and was identified as the desire product. Mass spectrum APCI m/e 220 (p+1).

Preparation 11

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 89 mg (66 mmol) aluminum chloride and 5 ml of methylene chloride ($CHCl_2$). The mixture was stirred at ambient temperature for 0.25 hour and then cooled to 0°C followed by the addition of 75 mg (0.34 mmol) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then treated with 84 µl (0.93 mmol) of dichloromethylmethyl ether before allowing the reaction to slowly warm to room temperature over 16 hours. The reaction mixture was quenched with 30 ml of 2M HCl and extracted with ethyl acetate (3x30ml). The combined organics were then washed with saturated aqueous bicarbonate solution and brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with 1:1 ethyl acetate/hexane to afford two products. The more polar material was identified as the desired product: Mass spectrum APCI m/e 248 (p+1). The less polar product was identified as 7-Dichloromethyl-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (Mass spectrum APCI m/e 302 (p+1)) from which the desire product was isolated after a brief stirring in pH 7 phosphate buffer. Total yield 56 mg (66%).

Preparation 12

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 83 mg (0.38 mmol) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 53 mg (0.38 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched with 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (3x30ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue (64 mg; 88 %) was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 248 (p+1).

001 0410 · 2259 1 0

Example 4

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 86 mg (0.49 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 120mg (0.49 mmole) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 29 % overall yield (68 mg). Mp > 280°C MS, APCI m/e 408 (p+1).

Preparation 13

2-Fluoro-4-methoxy-N-methylacetanilide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 4 gm (24.46 mmol) 2-fluoro-4-hydroxyaniline and 200 ml of methylene chloride. The solution was treated with 10.25 ml (73.39 mmol) triethyl amine and 4.62 ml (48.92 mmol) acetic anhydride and was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with methylene chloride (3x30 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate (Na_2SO_4)and evaporated in vacuo to afford an off white solid (4.82 gm) (93%). Mass spectrum APCI m/e 212 (p+1)) 2-fluoro-4-acetoxyacetanilide which was used directly in the next preparation.

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 1.75 gm (8.29 mmol) of the previous product and 100 ml of methanol. The solution was treated with 1.1 gm (8.29 mmol) potassium carbonate and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was filtered and concentrated in vacuo to afford a tacky solid 1.4 gm (100%) which was used directly in the next step.

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 663 mg (16.57mmol) of 60 % sodium hydride in mineral oil and 10 ml of DMF. The mixture was treated with 1.4 gm (8.28 mmol) 2-Fluoro-4-hydroxyacetanilide in a minimum amount of DMF followed by stirring for 1 hour at ambient temperature. The mixture was treated with 1.03 ml (16.57 mmol) methyl iodide and stirred for 16 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was purified on silica gel eluting with a gradient of ethyl acetate/hexane 3/7 to ethyl acetate/hexane 1/1 to afford 510 mg (32 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 198 (p+1).

Preparation 14

3-Hydroxy-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 10 ml of anhydrous THF followed by 360 µl (2.58 mmol) diisopropyl amine. The solution was cooled to -78°C followed by the dropwise addition of 1.03 ml (2.58 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium in

WO 96/01809 PCT/US95/08422

60/565
578

hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to –50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.51 gm (2.58 mmol) 2-fluoro-4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1.5 hours at –78°C. Acetone (200 µl (2.58 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 1 hour. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform (3x30ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 3/7 to afford 315 mg (48 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 255 (p+1).

Preparation 15

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.11 gm (0.43 mmol) 3-Hydroxy-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 110°C for 1 hour. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed 83 mg. The crude product was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 2/8 to afford 84 mg (82 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 238 (p+1).

Preparation 16

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 74 mg (0.312 mmol) 8-fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 53 mg (0.38 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 16 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched first with water and then 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude product was purified on silica gel eluting with ethyl acetate to afford 43 mg (52 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 266 (p+1).

Example 5

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to a previous examples 1 and 2: 27 mg (0.151 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 40 mg (0.151 mmole) 8-fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above

60/565
578

00-663
579

named product as the hydrochloride in 46 % overall yield (35 mg). Mp > 270°C MS, APCI m/e 426 (p+1).

Example 6

6-Methoxy-1-methyl-7-[cis-(2R,3R)(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to a previous examples 1 and 2: 355 mg (2.02 mmole) cis-(2R,3R)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 420 mg (1.92 mmole) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product as the dihydrochloride in 24% overall yield (210 mg). Mp > 270°C MS, APCI m/e 380 (p+1).

Preparation 17

3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 5 ml of anhydrous THF followed by 230 µl (1.68 mmol) diisopropyl amine. The solution was cooled to –78°C followed by the dropwise addition of 0.67 ml (1.68 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium (nBuLi)in hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to –50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.3 gm (1.68 mmol) 4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1 hour at –78°C. Acetaldehyde (94 µl (1.68 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 16 hours. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate / hexane 1/1 to afford 201 mg (54 %) of the desire product. Mass spectrum APCI m/e 223 (p+1).

Preparation 18

6-Methoxy-1,4,-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.201 gm (0.91 mmol) 3-hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 110°C for 1 hour. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (2x20 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed 110 mg (60 %) and was identified as the desire product. Mass spectrum APCI m/e 206 (p+1).

Preparation 19

6-Methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 110 mg (0.54 mmol) 6-methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 90 mg (0.64 mmol) of hexamethylene tetreamine. The mixture was stirred under

0001404 · 2265609

580
00523

reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched first with water and then with 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30 ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue, 72 mg, was purified by silica gel column chromatography eluting with 4/6 ethyl acetate/hexane to afford 50 mg (40 %) of a yellow solid which was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 234 (p+1). Enantiomeric separation was completed on a Chiralpak AD column eluting with 9/1 hexane/ethanol(EtOH) containing 1% diethylamine. The retention times were 12 minutes and 13.8 minutes respectively.

Example 7

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 30 mg (0.172 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 40 mg (0.172 mmole) 6-methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde were converted to the above named product in 31 % overall yield (21 mg). MS, APCI m/e 394 (p+1). Diastereomeric separation was completed on a Chiralcel OD column eluting with 9/1 hex/EtOH containing 1% diethylamine. The retention times were 14.7 minutes and 18.2 minutes respectively.

Example 8

6-Methoxy-2-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one:

By a procedure similar to previous examples 1and 2: 80 mg (0.456 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 100 mg (0.456 mmole) 6-Methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product in 6 % overall yield (12.5 mg). MS, APCI m/e 379 (p+1).

Preparation 20

6-Methoxy-1-methyl-1H-quinolin-2-one

A solution of 10 gm (63 mmol) 6-methoxyquinoline in 160 ml of acetone was treated with 4.4 ml (70 mmol) of methyl iodide and heated under reflux for 4.5 hours followed by stirring at ambient temperature for 16 hours. The desired product was obtained by filtration of the solution. [14 gm (74%)]. This material was suspended in 360 ml of water and was cooled to 5°C. The mixture was treated with 90 gm (0.273 mol) potassium ferricyanide in a portionwise fashion over 1 hour. This mixture was kept at 5°C for 30 minutes and was then treated over 30 minutes with a solution of 31 gm (0.56 mol) KOH in 65 ml of water which had been previously cooled in an ice bath. The mixture becomes very very thick. Added 250 ml of toluene and heated to 40°C in a water bath for 30 minutes. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted in the same fashion twice more. The

0019592 · 04000

00577 581

combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to afford 8.2 gm of the desired product . Mass Spectrum APCI m/e 190 (p+1).

Preparation 21

6-Methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

A suspension of 7.0 gm (42.0 mmol) potassium iodide and 4.89 gm (38.0 mmol) trimethylsulfoxonium chloride in 30 ml of DMSO under nitrogen was treated portionwise with 1.69 gm (42.0 mmol) of 60% sodium hydride in mineral oil. The mixture was stirred for one hour and then treated with 2.0 gm (11.0 mmol) 6-Methoxy-1-methyl-1H-quinolin-2-one followed by stirring for 0.5 hours at ambient temperature and 4 days at 90°C. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature before quenching into ice followed by extraction into ether. The ether layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was partitioned between acetonitrile and pentane. The acetonitrile layer was concentrated. The residue was partitioned between 1:1 hexane/ethyl acetate and 50% saturated (sat'd) brine solution. The organic layer was washed with saturated brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to afford 1.6 gm of a mixture of desired product and starting material. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 7/3 hexane/ethyl acetate to afford 972 mg (44%). Mass spectrum APCI m/e 204 (p+1).

Preparation 22

6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 972 mg (4.8 mmol) 6-Methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one, 40 ml of trifluoroacetic acid and 806 mg (5.7 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched in 200 ml ice and then treated with solid sodium carbonate until pH 9 was reached. The aqueous phase was extracted with chloroform (3x30ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was taken up in ethyl acetate whereupon crystals formed. Four crops totaling 373 mg were obtained. The mother liquors were purified by silica gel column chromatography eluting with 1/1 ethyl acetate / hexane to afford another 99 mg (total yield 42 %) of a white solid which was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 232 (p+1).

Example 9

6-Methoxy-3-methyl-5-[(-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 331 mg (1.88 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 443 mg (1.92 mmole) 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-

0019922 .04000

08522
582

1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde were combined in 100 ml of toluene and heated under reflux for 4 hours over a Dean –Stark trap. The crude imine (MS APCI m/e = 390 p+1) solution was evaporated in vacuo and redissolved in 100 ml dichloroethane. The solution was treated with 528 mg (2.49 mmol) sodium triacetoxyborohydride and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. The product dissolved in dichloroethane (MS, APCI m/e 392 (p+1) was treated with 392 µl (2.8 mmol) triethylamine and 541 mg (2.48 mmol) t-boc carbonate and the reaction mixture was stirred for 24 hours at ambient temperature. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. After evaporation, the crude residue was chromatographed on silica gel eluting with 98/2/1 methylene chloride, methanol, (CH_3OH), ammonium hydroxide (NH_4OH) to afford 780 mg of the desired product with protection of the N-1 nitrogen with the tertiary butoxycarbonyl group (t-BOC) in 84 % yield (MS, APCI m/e 492 (p+1). Diastereomeric separation was completed on a Chiripak AD column eluting with 8/2 hex/IPA. The retention times were 7.0 minutes and 10.8 minutes respectively. Removal of the t-BOC protecting group was achieved by exposure of each substrate to ten molar equivalents of trifluoroacetic acid in dichloroethane at 85°C for 5 hours followed by washing with saturated carbonate solution and brine. Chromatography on silica gel eluting with 95:5 methylene chloride : methanol containing ammonium hydroxide afforded the above titled products in 82 and 86 % yields. (MS, APCI m/e 392 (p+1).

Example 10

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-1-trifluoroacetyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 313 mg (0.825 mmol) of [illegible] in CH_2Cl_2 at room temperature was added rapidly dropwise 208 mg (0.99 mmol) of trifluoroacetic anhydride. After 5 minutes, the mixture was partitioned between water (5 mL) and $CHCl_3$ (5 mL). The organic layer was washed with 5 mL satd sodium bicarbonate ($NaHCO_3$), dried via filtration through a plug of cotton, and concentrated. The residue was chromatographed (10:90 EtOAc/hexanes) to give 250 mg (89%) of the title compound as the free amine, a colorless oil. ^1H NMR (major rotomer, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 6.8, 2 H), 7.20-7.40 (m, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.00 (d, J = 5.6, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.19 (dt, J = 2.4, 14.4, 1 H), 3.19 (dt, J = 2.4, 14.4, 1 H), 3.06-3.12 (m, 1 H), 2.80-2.86 (m, 2 H), 2.57-2.62 (m, 2 H), 1.60-2.10 (comp, 5 H). The residue was dissolved in methanol (4 mL) and treated with 3.3 mL of a 0.5 M solution of HCl in methanol. Concentration in vacuo gave the dihydrochloride salt as a white powder (mp 222-224 °(dec)); mass spectrum m/e calcd. for M+H = 476.2. Found 476.4.

t-BOC protected (at the piperidine N)
title compound

0001140 "22655109

Preparation 23

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To a stirred ice cold suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 3.9 g, 98.1 mmol) in 50 mL of dry DMF was added solid 6-methoxyindole (4.00 g, 24.5 mmol) portionwise over 10 minutes. To the resultant gray mixture was added dropwise MeI (2.88 g, 98.1 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred for 45 minutes, and then was cooled back to 0 °C and quenched with 90 mL of water. The mixture was extracted with an ethyl acetate (EtOAc)/toluene mixture (2:1), and the extracts were dried with magnesium sulfate ($MgSO_4$), treated with activated charcoal, filtered and concentrated to give a red syrup. Silica gel chromatography (1:10 EtOAc/hexanes) gave 4.16 g (83%) of the title compound as a white solid (mp 67-69°C). Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 234.1. Found 234.2.

Preparation 24

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde.

To a stirred ice-cold solution of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.0 g, 4.87 mmol) in 30 mL of CH_2Cl_2 was added $TiCl_4$ (4.80 mL, 43.8 mmol) followed by α,α,α-dichloromethyl methyl ether (1.98 mL, 21.9 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature and was then quenched with 20 mL of water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and the combined organic portions were washed successively with satd $NaHCO_3$, brine and water, dried with Na_2SO_4, and concentrated. The crude product was recrystallized from isopropanol/isopropyl ether to give 680 mg (60%) of a white solid (mp 192-194°C). A second crop afforded an additional 213 mg for a total yield of 78%.

Example 11

(2S, 3S)- 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (936 mg, 4.0 mmol) in 50 mL of toluene was added (2S, 3S)-2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (1.0 g, 4.0 mmol) and 3 mL of methanol. The solution was heated to reflux with azeotropic water removal for 48 h. The solution was then concentrated and the residue was dissolved in CH_2Cl_2. Sodiumtriacetoxyborohydride (1.0 g, 4.7 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. The mixture was then quenched with satd $NaHCO_3$ and the layers were separated. The aqueous portion was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic portions were washed successively with brine and water and concentrated. Silica gel chromatography (10:1 EtOAc/MeOH) gave 1.27 g (81%) of the title compound as an orange oil. Treatment of the oil with ethereal HCl gave 1.44 g of the dihydrochloride salt as an off-white solid.

0019592 .04.1000

584

0014959228 040000

Preparation 25

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (1.00 g, 5.23 mmol) in 30 mL of THF at room temperature was added KHMDS (0.5 M in toluene; 22.0 mL, 10.9 mmol). After 15 minutes, methyl iodide (1.55 g, 10.9 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The KHMDS/MeI addition was repeated in the morning, and after stirring for several hours the mixture was quenched with water and extracted twice with ethyl acetate. The extracts were washed successively with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography (3:1 hexanes/EtOAc) gave 358 mg (31%) of the title compound as a yellow oil.

Preparation 26

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde..

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (350 mg, 1.50 mmol) in 20 mL of CH_2Cl_2 was added $TiCl_4$ (1.0 M in CH_2Cl_2; 15 mL, 15 mmol) and α,α,α-dichlorodimethyl ether (862 mg, 7.5 mmol). After stirring at room temperature overnite, the reaction was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed successively with satd $NaHCO_3$, water, and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (1:1 hexanes/EtOAc) provided 162 mg (43%) of a colorless oil.

Example 12

(2S, 3S)-6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (150 mg, 0.6 mmol) in 15 mL of toluene and 2 mL of MeOH was added triethylamine (134 mg, 1.32 mmol) and (2S, 3S)-3-amino-2-phenylpiperidine dihydrochloride (150 mg, 0.60 mmol). After heating at reflux for 24 hours and concentrating, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and treated with sodium triacetoxyborohydride (200 mg). The reaction was stirred at room temperature overnight and quenched with satd $NaHCO_3$. The aqueous portion was extracted with CH_2Cl_2, and the combined organic phases were washed with water and brine, dried over $NaHCO_3$ and concentrated. Silica gel chromatography (90:9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 52 mg (23%) of a colorless oil. Treatment with excess ethereal HCl and concentration gave 67 mg of the dihydrochloride salt as a white solid.

Example 13

6-[((2S, 3S)-1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-5-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To 5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[((2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one (102 mg, 0.260 mmol) in 3 mL of CH_3CN was added triethylamine (108

mg, 1.04 mmol) and isopropyliodide (87 mg, 0.52 mmol). The mixture was heated to 60°C overnight, and then was diluted with CH_2Cl_2 and washed with satd $NaHCO_3$. The organic portion was dried over $MgSO_4$, concentrated and chromatographed (5:95 MeOH/EtOAc) to give a pale yellow oil. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 436.3. Found 436.3. Concentration from excess HCl in ether gave the dihydrochloride salt as a white solid.

Example 14

6-[(2S, 3S)-1-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-5-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To 5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one (102 mg, 0.26 mmol) and triethylamine (150 mg, 1.04 mmol) in 3 mL of acetonitrile was added methyl iodide. The solution was stirred for 48 h, and was then partitioned between satd $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2. The organic portion was washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated. Chromatography (5:95 MeOH/EtOAc) gave the tile compound as a pale yellow oil. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 408.2. Found 408.2. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo [mp >250°C (dec)].

Example 15

(2S, 3S)-5-Methoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To a slurry of added (2S, 3S)-2-Phenyl-piperidin-3-ylamine dimalonate (1.28 g, 2.6 mmol) and 5-Methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carbaldehyde in 15 mL CH_2Cl_2 was added sodium triacetoxyborohydride (1.01 g, 4.8 mmol) in one portion. After 30 minutes the mixture was diluted with 10 mL of water and then basified with 3 N NaOH to a pH of ca. 11. The layers were separated and the aqueous portion was extracted once with CH_2Cl_2. The combined organic material was washed successively with 1 N NaOH and water, and was then dried with Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (90:9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 127 mg (14%) of the title compound as a white solid. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 366.2. Found 366.0. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo.

Example 16

6-[((2S, 3S)-1-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-5-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

To (2S, 3S)- 5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one (102 mg, 0.26 mmol), 3H-Imidazole-4-carbaldehyde (101 mg, 1.06 mmol), and HOAc (5 drops) in 2 mL of methanol at 50°C was added sodium cyanoborohydride in THF (1.56 mmol, 1.56 mL of a 1 M solution in THF). After 5 days the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with $NaHCO_3$. The organic material was dried

WO 01/95922 PCT/US01/04000

00575 586

over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (9:1 EtOAc/MeOH) gave 44 mg (36%) of a pale yellow oil. The dihydrochloride salt was generated by treatment with HCl in ether and concentrating to give a white solid [(mp >250°C (dec)].

Example 17

(3S)- and (3R)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[[(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]1,3-dihydro-indol-2-one

(A mixture of two diastereomers.) To (+/-)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (220 mg, 1.0 mmol) and (2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamine dihydrochloride (249 mg, 1.0 mmol) in toluene (20 mL) and methanol (2 mL) was added triethylamine (222 mg, 2.2 mmol). The solution was heated to reflux with azeotropic water removeal for 72 hours. The resultant mixture was concentrated, and the residue was suspended in 10 mL of CH_2Cl_2. Sodium triacetoxyborohydride (1.8 mmol, 1.8 mL of a 1 M solution in CH_2Cl_2) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was then quenched with satd $NaHCO_3$ and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic material was washed with brine, dried over $NaHCO_3$ and concentrated. Silica gel chromatography (90:9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 109 mg (29%) of a 1:1 mixture of title compounds as a pale yellow oil. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo.

Example 18

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[[(2S, 3S)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To (2S, 3S)- 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one and N'-(2-Chloro-1-imino-ethyl)-hydrazinecarboxylic acid methyl ester in 5 mL of DMF was added K_2CO_3 (280 mg, 2.0 mmol). The mixture was heated to 70°C for 18 h, and then the temperature was raised to 140°C to achieve ring closure. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The aqueous layer was extracted with an additional portion of EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (EtOAc/MeOH gave 27 mg (9%) of an off-white solid [mp >250°C (dec)]. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 491.5. Found 491.5.

Example 19

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Similarly prepared:

NMR ($CDCl_3$) δ 1.50 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.4-7.8 (br s, 2H). Mass spectrum: M/e = 477.1 (p + 1). TLC (10/1 $CHCl_3/CH_3OH$ Rf = 0.7.

001959220 04000

00322

587

Preparation 27

(+/-)-3-(3-Bromo-butyl)-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one

To diethylamine (4.32 g, 59.0 mmol) in 22 mL of THF at 0°C was added nBuLi (2.5 M in hexanes; 50.6 mmol, 20.2 mL). After 15 minutes the solution was added via cannula to a -60°C solution of 1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one (11.0 g, 42.2 mmol) in 110 mL of THF. After stirring for 20 minutes, 1,3-dibromobutane was added and the solution was stirred for 1 hour. Sat'd aqueous NH_4Cl was added and the mixture was warmed to room temperature and extracted once with ether. The extract was dried with $MgSO_4$, concentrated and chromatographed (9:1 hexanes/EtOAc) to give 11.4 g (68%) of the title compound as a pale yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ comp, 10 H), 4.21 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 1.80-2.10 (comp, 4H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.18 (s, 3 H), -0.22 (s, 3 H); Mass spectrum m/e calcd for M+H = 396.2. Found 396.0 (base), 316.

Preparation 28

(2R, 5R)-, (2R, 5S), (2S, 5R)- and (2S, 5S)- 2-(Amino-phenyl-methyl)-5-bromo-hexanoic acid methyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) 3-(3-Bromo-butyl)-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one was refluxed in 75 mL of 5% sulfuric acid in methanol for 24 hours. The acid was neutralized with solid $NaHCO_3$ and the mixture was concentrated in vacuo to give 2.6 g of the title compound as a pale yellow oil which was used in the next step without purification.

Preparation 29

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-3-carboxylic acid methyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) To 2-(amino-phenyl-methyl)-5-bromo-hexanoic acid methyl ester in DMF was added NaI and $NaHCO_3$. The resultant mixture was stirred in DMF at 100°C for 1 hour, and then was cooled to room temperature and partitioned between ether and water. The organic layer was washed with brine, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (97:3 $CHCl_3$/MeOH) gave 1.63 g (90%) of the the product as an inseparable mixture of two diastereomers. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.32 (comp, 10 H, both diastereomers), 4.47 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.02-3.08 (m, 1 H), 2.82-2.89 (m, 1 H), 2.75-2.85 (comp, 2 H), 2.0-2.2 (comp, 2 H), 1.80-2.00 (comp, 3 H), 1.40-1.80 (comp, 2 H), 1.20-1.30 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 234.1. Found 234.2.

0001HD 22656109

598
00596

0019592 .0410000

Preparation 30

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 3-methyl ester

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) To 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-3-carboxylic acid methyl ester (1.63 g, 7.0 mmol) in 20 mL of 10% aqueous $NaHCO_3$ at 0°C was added benzylchloroformate (1.25 g, 7.35 mmol). The mixture was stirred for 45 minutes at 0°C, and was then warmed to room temperature and stirred for an additional 30 minutes. The mixture was partitioned with ether, and the organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography (9:1 hexanes/EtOAc) gave 1.62 g (63%) of the title compound as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.1-7.4 (comp, 20 H, both diastereomers), 6.1 (br, 1 H, minor diastereomer), 5.74 (d, J = 3.6, 1 H, major diastereomer), 5.05-5.26 (comp, 6 H, both diastereomers), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, major diastereomer), 4.57 (m, 1 H, minor diastereomer), 4.10-4.20 (m, 2 H, major diastereomer), 3.70 (s, 3 H, major diastereomer), 3.59 (s, 3 H, major diastereomer), 3.29 (app dt, J = 4.5, 9.4 Hz, 1 H, major diastereomer), 2.85 (m, 1 H, minor diastereomer), 2.27 (app dq, J = 4.1, 13.7 Hz, minor diastereomer), 1.85-2.15 (comp, 4 H, both diastereomers), 1.55-1.80 (comp, 3 H, both diastereomers), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, major diastereomer), 0.37 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, minor diastereomer); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 172.8, 140.0, 136.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.4, 67.5, 66.9, 65.3, 58.4, 52.0, 47.5, 46.6, 44.3, 42.6, 30.2, 25.6, 22.1, 19.8, 17.2, 16.0; mass spectrum m/e calcd. for M+H = 368.2. Found 368.2, 324.2 (base).

Preparation 31

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 3-Carbamoyl-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.). To ammonium chloride (1.18 g, 22.1 mmol) in 20 mL of benzene at 0°C was added trimethylaluminum (22.1 mmol, 11.0 mL of a 2.0 M solution in toluene) The resultant mixture was stirred for 30 minutes at 0°C, and warmed to room temperature for an additional 30 minutes. To the mixture was then added 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 3-methyl ester as a solution in 20 mL of benzene, and the resultant mixture was heated to reflux for 6 hours. The reaction was then cooled to 0°C and quenched carefully with 10 mL of 1 M HCl. The mixture was stirred for 30 minutes, filtered through celite, and the filter pad was rinsed with CH_2Cl_2. The filtrate was concentrated and the residue was dissolved in EtOAc, washed with sat'd $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography ($CHCl_3$ to eluted nonpolar material followed by 95:5 $CHCl_3$/MeOH to elute the product) gave 560 mg (38%) of a mixture of the title compounds as a white foam. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10-7.42 (comp, 20 H, both diastereomers), 5.99 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.68-5.90 (br, 2 H, both

diastereomers), 5.87 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 5.00-5.26 (comp, 4 H, both diastereomers), 4.53 (m, 1 H), 4.17 (br, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.28 (app dq, J = 4.1, 13.2 Hz, 1 H), 1.9-2.08 (m, 2 H), 1.50-1.90 (comp, 5 H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 174.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.2, 127.1, 126.7, 67.6, 67.1, 56.9, 52.8, 47.4, 46.6, 30.2, 25.5, 22.3, 19.8, 16.3; Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 353.2. Found 353.0, 309.1, 219.0 (base).

Preparation 32

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 3-Amino-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) 3-Carbamoyl-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (525 mg, 1.49 mmol) and lead (IV) acetate (2.18 g, 4.92 mmol) were refluxed in tert-butyl alcohol for 19 h. The reaction mixture was poured into a mixture of ice cold 1 M HCL and EtOAc and stirred for 45 minutes. The mixture was then filtered through celite and the organic layer was washed with satd $NaHCO_3$, dried with $MgSO_4$ and concentrated to give 598 mg of a yellow solid. The solid was dissolved in $CHCl_3$ and 2M HCl in ether and was then stirred for 2 hours. The mixture was concentrated and the residue was partitioned between $CHCl_3$ and sat'd $NaHCO_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (3:1 EtOAc/hexanes) gave 169 mg (35%) of a mixture of the title compounds as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.1-7.6 (comp, 20 H, both diastereomers), 6.36 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.90-5.19 (comp, 5 H), 4.40-4.50 (m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 3.58-3.61 (m, 1 H), 3.19-3.22 (m, 1 H) 2.20-2.30 (m, 1 H), 1.80-2.10 (comp, 3 H, both diastereomers), 1.60-1.75 (m, 2 H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (100 MHz) δ 156.0, 155.7, 139.8, 139.0, 136.7, 136.7, 129.4, 128.4, 128.2, 128.1, 128.07, 127.9, 127.83, 127.81, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 127.0, 77.4, 77.2, 76.9, 67.2, 66.7, 62.2, 59.2, 51.4, 47.7, 46.5, 46.0, 29.8, 25.4, 25.3, 24.0, 23.2, 21.1.

Preparation 33

3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

To 3-Amino-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester and 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde in 5 mL of methanol was added $NaBH_3CN$ (3.13 mmol, 3.13 mL of a 1.0 M solution in THF) and 250 µl of acetic acid. The mixture was heated to 50°C for 3 days. The mixture was diluted with CH_2Cl_2, washed with satd $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography (1:1 hexanes/EtOAc) gave 315 mg a white solid consisting of an inseparable mixture of the title compound and the reduced aldehyde. The mixture was used in the next step without further purification.

0015592 04-1000

0019592 · 2265610

Examples 20-23

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2R, 3R, 6R,)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S, 6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S, 6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, and 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2R, 3R, 6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (275 mg, 0.52 mmol) and 10% Pd-C (25 mg) in 10 mL of EtOH was added ammonium formate (164 mg, 2.60 mmol). The mixture was refluxed for 2 hours, and was then cooled to room temperature and filtered through celite. The filtrate was concentrated and the residue was chromatographed (9:1:0.05 EtOAc/MeOH/sat'dNH_4OH) to give 48 mg (23%) of the 2,6-cis isomer, and 88 mg (43%) of the 2,6-trans isomer of the title compounds as racemates. Chiral resolution of each sample by HPLC (chiralcel OD 2.1 cm x 25 cm column, 90:10:0.025 hexanes/isopropanol/diethylamine) gave 4.3 mg of the (2S, 3S, 6R)-isomer, 20 mg of the (2S, 3S, 6S)-isomer, 25 mg of the (2R, 3R, 6R)-isomer, and 4.0 mg of the (2R, 3R, 6S,)-isomer.

(2R, 3R, 6R)- and (2S, 3S, 6S)-enantiomers: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.2-7.4 (comp, 5 H), 6.64 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.23 (d, 1 H, J = 3.2 Hz), 3.62 (d, 1 H, J = 13.8 Hz), 3.49 (s, 3 H), 3.45 (d, 1 H, J = 13.8 Hz), 3.36-3.40 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 2.78 (m 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.01-2.09 (m, 1 H), 1.81-1.90 (m, 2 H), 1.64-1.80 (m, 2 H), 1.20-1.24 (m, 1 H), 1.17 (d, 3 H, J = 6.6 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz) δ 170.0, 153.0, 142.6, 133.5, 128.2, 127.3, 126.7, 125.3, 116.3, 109.9, 57.0, 55.5, 55.4, 46.8, 46.1, 31.8, 29.6, 28.2, 25.5, 24.0, 19.0.

(2S, 3S, 6R)- and (2R, 3R, 6S)-enantiomers: ^{13}C NMR (100 MHz) δ 170.0, 163.0, 142.7, 133.4, 128.1, 127.3, 126.6, 125.1, 116.2, 125.1, 116.2, 109.8, 64.6, 55.4, 54.4, 53.4, 45.8, 31.8, 29.8, 28.3, 28.2, 25.5, 22.9; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.32 (m, 7 H), 6.62 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.60 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.48 s, 3 H), 3.38 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.70-2.83 (comp, 4 H), 2.50-2.60 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 1.7 (br, 2H), 1.58 (m, 1 H), 1.40-1.53 (comp, 2 H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

Example 24 (procedure A)

(2S, 3S)-6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (100 mg, 0.26 mmol), 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde (116 mg, 1.06 mmol), and 5 drops acetic acid in 2 mL of methanol at room temperature was added 1.58 mL (1.58 mmol) of 1.0 M sodium cyanoborohydride in THF. The resultant mixture was

591
00551

stirred for 1 hour at room temperature and then at 50°C for 3 days. The reaction was then diluted with methylene chloride and washed 1X with sat'd. $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chroatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 83 mg (66%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.05 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 474.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35-1.45 (m, 2H), 1.85-1.95 (bd, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.99-2.15 (m, 2H), 2.45-2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62-2.65 (bs, 1H), 2.70-2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90-2.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.00-3.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.60-3.65 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.4, 20.1, 25.5, 27.4, 29.6, 31.8, 45.3, 50.3, 53.7, 55.6, 58.2, 71.8, 109.8, 116.1, 125.2, 127.1, 128.2, 128.8, 133.2, 133.4, 141.2, 152.9, 170.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 225–229 °C).

EP0195922 • 04/10/00

Example 25

7-[[1-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)- (2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl)-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

This compound was prepared according to Procedure A, substituting 4(5)-Imidazolecarboxaldehyde for 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 65 mg (54%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.10 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 460.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40-1.50 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.99-2.15 (m, 3H), 2.50-2.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62-2.65 (bs, 1H), 2.70-2.80 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00-3.05 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.60-3.75 (dd, J = 20.1 Hz, 14.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.42 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.0, 25.5, 27.2, 29.8, 31.7, 45.7, 51.9, 53.8, 55.4, 56.3, 109.9, 116.3, 125.8, 126.2, 127.1, 128.3, 128.6, 133.8, 134.8, 141.0, 153.0, 170.1. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Preparation 34

3,5-Dimethyl-3H-Imidazole-4-carbaldehyde and 1,5-Dimethyl-1H-Imidazole-4-carbaldehyde.

To 5-Methyl-3H-Imidazole-4-carbaldehyde (5.00 g, 45.4 mmol) in 50 mL of THF was added DBU (6.91 g, 45.4 mmol) and MeI (6.45 g, 45.4 mmol). The solution was stirred overnight, and then was partitioned between 100 mL of EtOAc and 100 mL of water. The aqueous portion was extracted with 2-butanol (3 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated. Chromatography (1:99 MeOH/$CHCl_3$) gave 1.03 g (23%) of 44015-106-1 (R_f = 0.58, 12:78 MeOH/CH_2Cl_2) and 1.26 g (18%) of 44015-106-2 (R_f = 0.5, 12:78 MeOH/CH_2Cl_2).

Example 26

7-[[1-(1,5-Dimethyl-1H-imidzol-4-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

This compound was prepared according to Procedure A, substituting 1,5-dimethyl-1H-imidazole-4-carbaldehyde; synthesis described above) for 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 90 mg (70%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.09 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 488.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37-1.46 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.22-2.28 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.50-2.53 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.72-2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89-2.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.20-3.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.33-3.36 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.59-3.62 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 4H), 7.43-7.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 8.1, 20.0, 25.4, 27.5, 29.5, 31.2, 31.7, 44.7, 52.2, 53.8, 55.4, 56.4, 71.9, 109.7, 115.8, 124.7, 126.6, 127.7, 129.0, 133.4, 135.6, 141.6, 152.7, 169.9. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 27

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

2-Imidazolidinethione (10 g, 97.89 mmol) and methyl iodide (6.70 mL, 107.67 mmol) were stirred in 20 mL of absolute ethanol at reflux for 2 hours. The reaction was cooled and an equal volume of diethyl ether was added. The suspension was filtered to give 22.9 g (98%) of 2-methylsulfanyl-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrogen iodide as an off-white solid that was used in the next reaction. 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (500 mg, 1.32 mmol) and 2-methylsulfanyl-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrogen iodide (402 mg, 1.65 mmol) were stirred in 5 mL of n-propanol at reflux for 2 days. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed 1X with satd. K_2CO_3, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (95:5 ethyl acetate/ methanol) gave 123 mg (21%) of the title compound, a pale yellow oil. R_f = 0.12 (9:1 ethyl acetate/methanol). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67-0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36-1.49 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 3H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.51-2.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.73-2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.34-3.38 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.60-3.64 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.15-7.32 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.8, 19.3, 20.3, 25.4, 27.5, 29.5, 31.7, 45.1, 53.4, 55.4, 58.2, 57.9, 72.1, 109.7, 115.9, 124.8, 126.5, 127.7, 128.7, 133.3, 141.7, 152.8, 169.9. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

5019592E.04100D

593
00582

60195922 "04000

Example 28

7-[(2S, 3S)-(1-Benzooxazol-2-yl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride (50 mg, 0.11 mmol), freshly ground potassium carbonate (61 mg, 0.44 mmol), and catalytic KI in 3 mL of 1,4-dioxane was added 2-chlorobenzooxazole (126 mg, 0.11 mmol). After heating at reflux for 5 days, the reaction was cooled and partitioned between ethyl acetate and water. The organic portion was separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (99:1 chloroform/methanol followed by 3:1 ethyl acetate/hexane) gave 31 mg (56%) of the title compound as a light brown oil. MS $(M+H)^+$ = 497.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.75-1.85 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 3H), 2.55-2.60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.80-2.85 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30-3.40 (t, J = 13 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.82-3.92 (q, J = 13.5 Hz, 2H), 4.16-4.21 (dd, J = 13 Hz, 3.8 Hz, 1H), 5.74-5.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.95-6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19-7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.68-7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.2, 25.5, 26.6, 29.6, 31.7, 41.4, 46.0, 55.5, 56.9, 58.5, 108.6, 110.2, 116.0, 116.4, 120.3, 123.8, 125.7, 126.6, 127.5, 128.3, 129.3, 133.7, 137.7, 143.2, 148.5, 152.9, 162.3, 169.9. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 181-183 °C).

Example 29

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-((2S)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To of (S)-(+)-5-(Hydroxymethyl)-2-pyrrolidinone (1.0 g 8.69 mmol) and triethylamine (1.21 ml, 8.69 mmol) in 50 mL of methylene chloride was added 1.66 g (8.69 mmol) of p-toluenesulfonyl chloride. The resultant solution was stirred at room temperature for 3 days. The organic solution was washed 1X with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (95:5 ethyl acetate/methanol) gave 1.65g (71%) of toluene-4-sulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester as a white powder that was used in the next step. R_f = 0.29 (95:5 ethyl acetate/methanol). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65-1.80 (m, 1H), 2.15-2.35 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 6.53 (bs, 1H), 7.30-7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74-7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.7, 22.6, 29.3, 52.6, 72.0, 127.9, 130.1, 132.4, 145.4, 178.0. To 150 mg (0.40 mmol) of 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, potassium carbonate (55 mg, 0.40 mmol), and catalytic KI in 4 mL of DMF was added toluene-4-sulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester (107 mg, 0.40 mmol). The suspension was heated to 60°C for 16 hours. The reaction was diluted with methylene

594
00594

chloride and washed 3X with water, 2X with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (85:15 ethyl acetate/methanol) gave 19 mg (10%) of the title compound , a white foam. R_f = 0.10 (85:15 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 477.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30-1.80 (m, 3H), 1.78-1.82 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.50-2.52 (dd, J = 12.6, 11.0 Hz, 1H), 2.54-2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (bs, 1H), 2.76-2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.30 (bs, 1H), 3.37-3.40 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.62-3.66 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.50-6.55 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.1, 25.0, 25.5, 27.3, 29.6, 29.9, 31.8, 45.6, 50.8, 53.7, 55.5, 58.3, 61.1, 72.4, 109.9, 116.28, 127.1, 128.3, 128.9, 133.6, 140.6, 152.9, 170.0, 177.5. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 203-207 °C).

001-0956-2206-1000

Example 30

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-((2R)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

To 1.0g (8.69mmol) of (R)-(-)-5-(Hydroxymethyl)-2-pyrrolidinone and triethylamine (2.42 ml, 17.37 mmol) in 80mL of methylene chloride at 0°C was added 1.01 mL (13.03 mmol) of methanesulfonyl chloride. The resultant solution was stirred at 0°C for 1 hour. The solvent was removed. Silica gel chromatography using (10:1 ethyl acetate/methanol) gave 1.54g (92%) of methanesulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester as an off-white solid that was used in the next step. R_f = 0.21 (10:1 ethyl acetate/methanol). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.82-1.88 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.96-4.02 (m, 1H), 4.05-4.09 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz 1H), 4.22-4.25 (dd, J = 9.1, 3.7 Hz 1H), 6.98 (bs, 1H). To 150 mg (0.40 mmol) of 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, potassium carbonate (55 mg, 0.40 mmol), and and catalytic KI in 5 mL of DMF was added methanesulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester (92 mg, 0.47 mmol). The suspension was heated to 70°C for 16 hours. The reaction was diluted with methylene chloride and washed 3X with water, 2X with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 30 mg (16%) of the title compound , a white foam. R_f = 0.20 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 477.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45-1.80 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 5H), 2.18-2.30 (m, 3H), 2.36-2.41 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.53-2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75-2.80 (m, 3H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 6.06 (bs, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.2, 25.3, 25.5, 27.0, 29.7, 31.8, 45.3, 52.5, 55.5, 56.2, 61.5, 72.0, 109.9, 116.1, 127.3, 128.1, 129.4, 133.6, 140.4, 152.9, 170.0, 178.0. The dihydrochloride salt was prepared

by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 31

7-[(2S, 3S)-(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (100 mg, 0.26 mmol) and 2-Iodopropane (0.058 mL, 0.58 mmol) were stirred in acetonitrile at 60°C for 2 days. The reaction was diluted with methylene chloride, washed 1X with satd. $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 38 mg (34%) of the title compound, a yellow oil. R_f = 0.08 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 422.1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ0.66-0.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.00-1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.50-1.53 (bd, J = 13.0 Hz, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.22-2.28 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.53-2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.75-2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.38-3.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.66-3.69 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12.0, 20.3, 21.1, 25.5, 27.7, 29.6, 31.8, 44.1, 45.0, 48.5, 55.5, 58.3, 109.8, 112.8, 116.0, 124.9, 126.7, 127.8, 129.2, 133.5, 141.5, 152.9, 170.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Examples 32 and 33

(3R)- and (3S)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2S, 3S)-(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (a mixture of diastereomers) and (3R)- and (3S)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (a mixture of diastereomers):

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (250 mg, 0.66 mmol) in 10 mL of THF at 0 °C was added KHMDS (0.726 mmol, 1.45 mL of a 0.5 M solution in toluene), and the resultant solution was stirred for 10 minutes. Methyliodide (0.045 mL, 0.726 mmol) was then added, and after stirring 10 minutes the procedure was repeated with an additional portion of the KHMDS solution (0.726 mmol, 1.45 mL) and methyl iodide. (0.045 mL, 0.726 mmol). The resultant solution was stirred for 10 minutes at 0°C and for 1 hour at room temperature. The solution was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic portion was washed once with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave the two title compound mixtures X (two inseparable diastereomers, 36 mg, 13% yield) and Y (two inseparable diastereomers, 60 mg, 22% yield).

0019592E.0410DD

596
00585

X: R_f = 0.26 (9:1 ethyl acetate/methanol); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ1.18-1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.06-2.11 (m, 4H), 2.49-2.62 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.78-2.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.04-3.07 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.36-3.39 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.49-3.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.62-3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.61-6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ15.6, 20.1, 27.3, 29.8, 33.3, 35.5, 45.0, 45.5, 55.4, 56.1, 57.5, 74.0, 109.9, 115.8, 124.4, 126.7, 127.8, 128.6, 133.2, 141.5, 152.8, 172.6; MS $(M+H)^+$ = 406.1

Y: R_f = 0.11 (9:1 ethyl acetate/methanol); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18-1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.42 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.86-2.10 (m, 3H), 2.10-2.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.22-3.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.37-3.41 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.47-3.49 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.60-6.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 15.7, 20.1, 28.2, 29.9, 33.4, 35.5, 46.1, 47.7, 55.2, 64.2, 110.1, 116.1, 124.7, 128.4, 128.1, 133.2, 138.2, 142.5, 153.0, 172.7. The dihydrochloride salt of each compound was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration of each gave a white solid.

001 2265 · 041000

Example 34

7-[[1-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

Step 1: 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (750 mg, 1.98 mmol) and N-BOC-2-isothiocyanatoethylamine (400 mg, 1.98 mmol) were stirred in 20 mL of benzene at room temperature for 16 hours. The reaction was diluted with diethyl ether and washed 1X with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (6:1 ethyl acetate/hexane) gave 800 mg (70% yield) of [2-({3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-piperidine-1-carbothioyl}-amino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester. R_f = 0.11 (6:1 ethyl acetate/hexane).

Step 2: [2-({3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidine-1-carbothioyl}-amino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (800mg, 1.38 mmol) was stirred in a mixture of 30 mL methylene chloride and 10 mL trifluoroacetic acid at room temperature for 4 hours. The solvent was removed and the residue was partitioned between ethyl acetate and satd. K_2CO_3. The organics were separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-piperidine-1-carbothioic acid (2-amino-ethyl)-amide. R_f = 0.18 (90:10:1 methylene chloride/methanol/satd. aq. NH_4OH).

Step 3: 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidine-1-carbothioic acid (2-amino-ethyl)-amide (660 mg, 1.38 mmol)

and mercury (II) oxide (600 mg, 2.75 mmol) were stirred in 30 mL of ethanol at reflux for 4 hours. The black reaction was filtered through Celite and the filtrate was concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 chloroform/methanol) gave 225 mg (37% yield) of the title compound, a yellow oil. R_f = 0.06 (9:1 chloroform/methanol). MS $(M+H)^+$= 448.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.79-2.00 (m, 4H), 2.49-2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80-2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.61 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.75-3.89 (m, 4H), 5.14-5.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.57-7.59 (d, J = 7.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 24.0, 35.5, 28.1, 30.2, 32.6, 44.0, 44.2, 47.1, 56.2, 57.8, 61.6, 61.9, 111.5, 118.1, 127.5, 127.8, 129.5, 129.9, 130.1, 134.8, 137.0, 154.9, 161.3, 172.4. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

6019592 .04000

Example 35

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-((2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (194 mg, 0.408 mmol) in 5 mL of THF at room temperature was added 18 mg (0.448 mmol) of 60% sodium hydride suspended in mineral oil and stirred for 20 minutes. Methyl iodide (0.028 mL, 0.448 mmol) was then added and stirred for 1 hour 18 mg (0.448 mmol) of 60% sodium hydride suspended in mineral oil was added and stirred overnight. A small amount of water was added and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed 2X with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (95:5 ethyl acetate/methanol) as the eluent gave 25 mg (13%) of the title compound, a pale yellow oil. R_f = 0.07 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 491.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42-1.60 (m, 3H), 1.84-1.88 (dd, J = 13.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.01-2.14 (m, 5H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.54-2.57 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.76-2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.21-3.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.32-3.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.36-3.40 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ20.4, 23.9, 25.5, 27.5, 29.6, 31.8, 45.4, 54.2, 55.5, 58.3, 58.0, 59.9, 72.7, 109.9, 116.0, 127.1, 128.1, 129.0, 133.6, 140.9, 152.8, 170.0, 175.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

598
00533

0015962 04100D

Example 38

Preparation of 6-methoxy-1-methyl-7(R) (5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4,5] dec-3-yl)-3,4-dihyrdo-1H-quinolin-2-one

Step 1

Hydroxy –(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester.

To a suspension of 2.0 g (0.0091 m) of 6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-carbaldehyde in 200 ml of ethyl acetate was added 15 ml (0.015 m) of a 1N solution of sodium bisulfite. A biphasic solution formed. To this mixture was added a solution of 0.6 g (0.012 m) of sodium cyanide in 10 ml of water. The reaction was stirred four hours at room temperature at which time an additional 0.2 g (0.004 m) of sodium cyanide dissolved in 10 ml of water was added, and the mixture stirred for 18 hours at room temperature. The organic layer was extracted from the water layer, washed with saturated sodium bicarbonate, dried with anhydrous sodium sulfate, and evaporated to yield crude cyanohydrin (87% pure by NMR) as a tan solid. The crude cyanohydrin was stirred in 100 ml of methanol and HCL gas was bubbled into the mixture until a solution formed. This mixture was heated to reflux for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was triturated with 25 ml of water and stirred for 30 minutes at room temperature. The mixture was extracted with ethyl acetate; the ethyl acetate was dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on silica using 3/1 methylene chloride/ ethyl acetate as the elutent. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 1.2 g (48%) of hydroxy–(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester as a white amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.51 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.25 (s, 1Hs), 6.68 (s, 1H), 6.87 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 280.0 (p+H). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate) Rf = 0.3.

Step 2

(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-oxo-acetic acid methyl ester.

To a solution of 1.2 g (0.0043 m) of hydroxy-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester dissolved in 40 ml of acetone was added dropwise 1.5 ml of a 2.67 m solution of chromic acid in sulfuric acid/H_2O (Jones reagent). The mixture was stirred for 90 minutes at room temperature. The acetone was decanted from the green precipitate and evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate. The ethyl acetate solution was dried with sodium sulfate and evaporated to yield 1.0 g (84%) of (6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl)-oxo acetic acid as a yellow amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.60 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.40 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 277.9 (p+H). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate) Rf = 0.8.

0001040 "2265109

Step 3

2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester.

A suspension of 3.1 g (0.0087 m) of methyl-triphenylphosphonium bromide in 100 ml of tetrahydrofuran was cooled to –20°C. To this suspension was added dropwise 3.5 ml (0.0087 m) of a 2.5 M solution of n-butyl lithium in tetrahydrofuran. The mixture was slowly warmed to +5°C at which time a yellow solution formed. The mixture was cooled to –20°C and 2.2 g (0.0079 m) of (6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-oxo-acetic acid methyl ester was added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was filtered, and the filtrate evaporated to yield a brown oily residue. This material was chromatographed on 75 grams of silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 1.8 g (83%) of 2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester as an amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.58 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 5.70 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 276 (p+l). TLC (5/1 methylene chloride/ ethyl acetate) Rf = 0.90.

Step 4

trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

A mixture of 3.7 grams (0.018 m) of trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine and 7.8 grams (0.036m) of N-tert-butyloxycarbonyl anhydride was dissolved in 50 ml of methylene chloride. To this solution was added 2.5 ml (0.018 m) of triethylamine and this mixture stirred for 20 hours at room temperature. The reaction mixture was then extracted with 20 ml of water and 20 ml of 2 N HCl. The organic layer was dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on 100 grams of silica using 5/1 hexane/ methylene chloride as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield 2.8 g (51%) trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.45 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.0 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate). Rf = 0.65

Step 5

3-[2-Methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-ethyl]-cis-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

A mixture of 2.2 grams (0.0072 m) of trans-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 1.8 grams (0.0065 m) of 2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester were combined in 20 ml of tetrahydrofuran. To this was added 0.2 ml (0.0014 m) of 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU) and the mixture refluxed for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was dissolved in 40 ml of ethyl acetate and washed with 20 ml of 1 N hydrochloride acid. The ethyl acetate solution was dried with sodium sulfate and

evaporated. The residue was chromatographed on 50 grams of silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield 2.9 grams (77%) of 3-[2-methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoin-7-yl)-ethyl]-cis-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert butyl ester as a diastereomeric mixture of an amorphous solid. TLC (3/1 methyl chloride/ ethyl acetate) Rf = 0.45. Mass spectrum m/e = 582 (p+H), 526 (p-56), 482 (p-100).

Step 6

3-[3(R,S)-Hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrachydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(R)-nitro-2(S)-phenyl piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a solution of 2.9 g (0.005 m) of 3-[2-methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-ethyl-cis-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 200 ml of ether was added 0.26 g (0.012 m) of lithium borohydride. A white solid precipitate formed. The mixture was stirred for 18 hours at room temperature. An additional 0.26 g (0.012 m) of lithium borohydride was added and the mixture stirred an additional 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in 100 ml of a 50/50 ethyl acetate/water mixture and stirred for 0.5 hours. The ethyl acetate layer was then separated from the water layer, dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on 80 grams of silica using 2/1 methylenechloride/ ethyl acetate as the elutant. Two pure products were isolated as amorphous solids. The first product (TLC Rf = 0.41; 1/1 chloroform/ ethyl acetate) was assigned as a diastereomeric mixture of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(R)-nitro-2(S)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester based on x-ray analysis of the final product. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (s, 9H), 1.42-1.8 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.4-2.9 (m, 9H), 3.30 (s, 3H), 3.50-3.90 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.20 (s, 5H). The second product (TLC Rf = 0.32) was assigned as a diastereomeric mixture of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester based on x-ray analysis of the final product. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 4H), 2.4-2.55 (m, 4H), 2.55-3.0 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H).

Step 7

3(S)-Amino [3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ly)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a solution of 0.5 grams (0.0009 m) of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 50 ml of ethanol was added approximately 500 mg of Raney nickel and the

0109922 - 04/000

mixture was hydrogenated at 50 PSI (room temperature) for 16 hours. The mixture was filtered and the solvent evaporated. The residue was dissolved in 20 ml of water/ethyl acetate (50/50) and the pH adjusted to 2.0 with 1N HCl. The ethyl acetate extract was dried and evaporated to yield 0.23 grams of the starting nitro alcohol. The pH of the water layer was adjusted to 8.5 with 1N NaOH and the water extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were combined, dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to yield 0.22 grams of 3(S)-amino [3(R,S)-hydroxy-2-(6-methyoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as an amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.82(t, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H). Mass spectrum: m/e = 524 (p+l). TLC (1/1 methylenechloride/ hexane) Rf = 0.05.

Step 7A:

3 (R)-Amino [3-(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(S)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 5H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H). Mass spectrum m/e = 524.1 (p+l) TLC (1/1 ethyl acetate/ methylene chloride) Rf = 0.1

Step 8

3(R,S)-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester.

A solution of 0.22 g (0.00042 m) of 3(S)-amino[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 15 ml of methylene chloride was cooled to 5°C. To this solution was added 0.08 ml (0.0006 m) of triethylamine and 0.032 ml (0.00042 m) of methanesulfonyl chloride and the reaction mixture was stirred for 15 minutes. The reaction mixture was washed with dilute sodium bicarbonate, the methylene chloride extract dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to yield 0.16 g (75%) of 3(R,S)-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester as a diastereomeric mixture. Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l).

Step 8A:

3(R,S)-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(R)-6(S)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester as a diastereomeric mixture.

Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l).

Separation of 3(S)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester and 3(R)-(6-

0019592 04:1000

methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester.

A 200 mg sample of the diastereomeric mixture prepared in step 8 was chromatographed on a Chiralpak AD (5 cm x 25 cm) column using a 90/10 mixture of hexane/isopropyl alcohol containing 0.1% diethylamine as the elutant. Fraction 1 (90 mg) eluted at 13.7 minutes and was assigned 3(R)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m,2H), 2.85-3.0 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l). Fraction 2 (90 mg) eluted at 21.3 minutes and was assigned as 3(S)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 5.2 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.58 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e – 506.1 (p+l).

Step 9

6-Methoxy-1-methyl-7(R)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro-[4.5] dec-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

A solution of 100 mg (0.0002 m) of 3(R)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro-[4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester in 10 ml of dioxane was saturated with gaseous hydrochloric acid. The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was triturated with methanol/isopropyl ether to give 28 mg of 6-methoxy-1-methyl-7(R)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza spiro [4.5] dec-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride as a tan solid. Mass spectrum: m/e = 406.0 (p+l). A 10 mg amount of the above hydrochloride salt was dissolved in a small amount of ethyl acetate/water and the pH adjusted to 9.5. The ethyl acetate layer was dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to give 6-methoxy-1-methyl-7(R)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dehydro-1H-quinolin-2-one as the free base. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.2 (m, 13H), 2.55 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 2H).

0001040 "2265109

Example 37

6-methoxy-1-Methyl-7-(S)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] dec-3-yl]-3-4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

Mass Spectrum: m/e = 406.1 (p+l). ^{1}H NMR (D_6 DMSO) δ 1.8-2.35 (m, 6H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.8 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.6 (s, 3H), 8.0 (s, 2H).

Example 38

6-methoxy-1-Methyl-7(R,S)-(5(R)-6(S)-phenyl-1,7-diaza-spiros [4.5] dec-3-yl]-3-4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

Mass Spectrum: m/e = 406.1 (p+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$; free base) δ 1.5-2.1 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.52 (m, 2H).)

Preparation 34:

6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

5.74ml of 1.0M BBr_3/CH_2Cl_2 solution was added to a dry CH_2Cl_2 solution of 6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (500mg, 2.82mmol) under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 2 hours, poured into icewater and extracted with ethylacetate (150ml). The combined organic extract was washed with brine,dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield the title compound as a pink solid (392mg, 84%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.52-2.56 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 3.28 (3H,s), 6.62-6.67 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.72 Hz). m/z (APCI$^-$) 176 (M-1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 2.51 minutes.

Preparation 35:

1-Methyl-6-(1-phenylsulfanyl-cyclopropoxy)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a dry toluene solution of [1-Iodo-cyclopropylsulfanyl]-benzene (375mg, 1.36mmol) was added 6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg, 1.13mmol) and silver carbonate (312mg, 1.13mmol) under nitrogen and the reaction mixture was heated to 55°C. It took 3 more additions of the reagents to take the reaction to completion. The reaction was cooled to room temperature, filtered to get rid off the silver Iodide and concentrated down the filtrate under vacuum to yield crude material. This was flash chromatographed using 30% ethylacetate/ Hexane to yield the title compound as a viscous oil (84mg, 17% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.33 (2H, m), 1.41-1.43 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 2.83-2.87 (2H, m), 3.31 (3H, s), 6.86-6.88 (4H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 326 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 6.59 minutes.

WO 01/92922 PCT/US01/04000

604
E94
08542

001959922 - 040000

Preparation 36:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Naphthalene (1.0g, 7.85mmol) was dissolved in THF (7.5ml) under nitrogen and freshly cut lithium metal (54mg, 7.85mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature until a dark green solution of lithium naphthalenide was obtained. This solution was cooled to –78°C, then 1-Methyl-6-(1-phenylsulfanyl-cyclopropoxy)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (170mg, 0.53mmol) in THF was added over 1 minute. The reaction was stirred for 17 minutes and then water and ethylacetate were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethylacetate. The combined organic extract was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using 30% ethylacetate/hexane to give the title compound (42mg, 36% yield).

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.72-0.75 (4H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.66-3.70 (1H, m), 6.82-6.92 (3H, m). m/z ($APCI^+$) 218 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.713min.

Preparation 37:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

TFA (1.38ml) solution of hexamethylenetetramine (58mg, 0.42mmol) was heated to 70°C for 1hour under nitrogen. Another TFA (0.69ml) solution of 6-Cyclopropoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (30mg, 0.138mmol) was then added to the above at room temperature and the reaction mixture was heated to 65°C for an overnight. It was then cooled to room temperature, quenched with water and extracted with ethylacetate (30ml). The combined fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed using 40% ethylacetate/hexane to yield the title compound as a solid (13 mg, 37% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.84-0.87 (4H, m), 2.64-2.267 (2H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.80-3.85 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.39 (1H, s), 10.33 (1H, s). m/z ($APCI^+$) 246 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.454min.

Example 39:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (0.5ml) solution of 6-Cyclopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-carbaldehyde (12.5mg, 0.051mmol) and 2(S)-Phenyl-piperidin-3(S)-ylamine (13.5mg, 0.077mmol) was heated to reflux for 3hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and sodium triacetoxyborohydride (32.4mg, 0.153mmol) was added and left

605
5-92
08-594

stirring at room temperature for an overnight. The reaction was concentrated down to a residue and chromatographed using 5% methanol/ methylenechloride to yield the free base of the title compound (9mg, 44%yield). The dihydrochloride salt was made using 1.0M HCl/Et_2O (45µl) to give the title compound. ^1H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 0.66-0.69 (4H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.21-2.23 (1H, m), 2.57-2.60 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 2.70-3.16 (2H, m), 3.29-3.32 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.51 (2H, d, J=13.8Hz), 3.63-3.66 (1H, m), 4.19 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.19-7.35 (5H, m). m/z ($APCI^+$) 408 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 4.701min.

Example 40:

7-{[2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

A dry toluene (5ml) solution of 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (150mg, 0.687mmol) and 2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamine (200mg, 1.03mmol) was heated to reflux for 2hours and then cooled to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (437mg, 2.06mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 2-10% methanol/ methylene chloride to yield the title compound (218mg, 80% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.52-1.56 (1H, m), 1.62-1.69 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.33-3.38 (1H, m), 3.40 (1H, d, J=13.9Hz), 3.46 (3H, s), 3.87 (1H, d, J=13.9Hz), 4.16 (1H, d, J=1.7Hz), 6.49 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.23-7.27 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 398 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 3.978min. The dihydrochloride salt was prepared by using 1.0M HCl/ Et_2O and obtained as a solid.

Example 41:

6-Methoxy-1-methyl-7-[1-(2-oxo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin)-7-ylmethyl-2-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

The reaction used for the preparation of 7-{[2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one also yielded the title compound (82mg, 19% yield). m/z ($APCI^+$) 601 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 5.436min.

WO 01/29022 PCT/US00/28659

Example 42:

7-{[2S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3S-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Preparative HPLC chiral separation of 7-{[2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg) yielded the title compound (72mg). ^{1}H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.48-1.59 (1H, m), 1.81-1.86 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 2.58-2.59 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.84-2.86 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.41 (1H, d, J=14.1Hz), 3.51 (3H, s), 3.65 (1H, d, J=14.1Hz), 3.98 (1H, d), 6.51 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 398 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.221min.

Preparation 38:

6-Ethoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

1.0M potassium t-butoxide/THF (5.65ml, 5.65mmol) was added to 6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg, 1.13mmol) followed by the addition of ethyl iodide (452 μl, 5.65 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2hours and heated to 45°C for an overnight. The salts were filtered off, rinsed with ethylacetate and the combined filtrate was concentrated down to a residue. This was chromatographed using 1:1 ethylacetate/ hexane to yield the title compound as a white solid (76mg, 33% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 2.58 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.96 (2H, q, J=7.0Hz), 6.71 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.7Hz). m/z (APCI$^+$) 206 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.453min.

Preparation 39:

6-Ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure used for the preparation of 6 Cyclopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde as a yellow solid. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (3H, t, J=7.0Hz), 2.65 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.14 (2H, q, 7.1Hz), 6.81 (1H, s), 7.42 (1H, s), 10.45 (1H, s). m/z (APCI$^+$) 233.9 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.167min.

WO 01/96302 PCT/GB01/02595

607
5544

WO 99/22756 PCT/US98/22756

Example 43:

6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (3.86ml) solution of 6-Ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (90mg, 0.386mmol) and 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamine (102mg, 0.579 mmol) was heated to reflux for 2 hours and cooled down to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (245mg, 1.158 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 5-10% methanol/ methylene chloride to yield the free base of the title compound as a viscous gum (122 mg, 81% yield). The title compound was obtained using 1.0M HCl/Et_2O (620µl) and filtering the precipitate. ^1H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (3H, t, 7.0Hz), 1.42-1.45 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.27 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=13.9Hz), 3.58 (1H, d, J=13.9Hz), 3.67 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=2.1Hz), 6.46 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.18-7.28 (5H, m). m/z (APCI$^+$) 394 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 4.436min.

Example 44:

6-Hydroxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (9.0ml) solution of 6-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-1, 2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (200 mg, 0.976 mmol) and 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamine (258 mg, 1.46 mmol) was heated to reflux for 2hours and cooled down to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (620 mg, 2.93 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was redissolved in ethylacetate and washed once with dilute sodium bicarbonate. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated down under reduced pressure to an oil. 1.95ml of 1.0 M HCl/ Et_2O addition yielded a dark solid which was crystallized from isopropanol/ isopropylether to yield the title compound as yellow crystals (270 mg, 63% yield). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.97-2.01(1H,m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.45-2.48 (1H,m), 2.49-2.52 (1H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=13.3Hz), 4.03 (1H, bs), 4.12 (1H, d, J=13.1Hz), 5.01 (1H, bs), 6.82 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.53-7.55 (3H, m), 7.69-7.70 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 366 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 3.006min.

608 5-95

0001+0' 22656.TO9

Example 45:

7-[(2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (5ml) solution of 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (115 mg, 0.561 mmol) and 2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamine (163 mg, 0.841 mmol) was heated to reflux for 2hours and then cooled to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (357mg, 1.68mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 5-15% methanol/ methylene chloride to yield the free base of the title compound (120mg, 56% yield). The title compound was made by using 1.0M HCl/ Et2O and obtained as an off-white solid. ^{1}H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.50-1.54 (1H, m), 1.83-1.88 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.30 (1H, d, J=14.1Hz), 3.37 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.58 (1H, d, J=14.1Hz), 4.12 (1H, d, J=1.5Hz), 6.47 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 384 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 3.582min.

Preparation 40:

7-Iodo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Silver trifluoroacetate (2.32 g, 10.46mmol) was added to a dry methylene chloride (100 ml) solution of 6-Methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (1.0 g, 5.24 mmol) followed by the dropwise addition of methylene chloride (100 ml) solution of Iodine (1.33g, 10.48 mmol) over 15 minutes. The reaction mixture was stirred overnight and the precipitated silver iodide salts were filtered off. The filtrate was concentrated down to a residue which was chromatographed using 50% ethylacetate/ hexane to yield the title compound (795mg, 48% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.57-2.61 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.31 (1H, s). m/z (APCI$^+$) 318 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.959min.

Preparation 41:

(3R, S-5R, S-8S)-3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-(tert-butoxycarbonyl) aza-spiro[4.5]decane

A mixture of (5R,S-8S)-6-Phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0g, 3.17mmol), 7-Iodo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (2.51g, 7.93mmol), tetra-n-butylammonium chloride (0.88g, 3.17mmol), lithium chloride (14mg, 0.032mmol) and potassium formate (0.81g, 9.61mmol) in dimethylformamide (40ml) was degassed and kept under nitrogen. Palladium acetate (80mg, 0.32mmol) was added and the mixture was degassed and stirred at 60°C for 15 hours, then further 7-Iodo-6-methoxy-1-

methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.5g, 1.58 mmol), potassium formate (0.4g, 4.8mmol) and palladium acetate (40 mg, 0.18 mmol) were added. The mixture was stirred at 60°C for an overnight, cooled and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure, water (100ml) was added and the mixture was extracted with ethylacetate (2x100ml). The combined organic fractions were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with 35% ethylacetate/ hexane to yield the title compound as a white solid (580mg, 36% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.69 (2H, m). 2.70 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.78 (3H m), 3.83-3.85 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.26 (1H, m), 5.34 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.57-7.60 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 507.5 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 7.414min.

Example 46:

(3R,S-6S-5R,S) 3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane Hydrochloride

Trifluoroacetic acid (0.230 ml) was added dropwise to a stirred, cooled (0°C) solution of (3R,S-5R,S-6S)-3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-(tert-butoxycarbonyl) aza-spiro[4.5]decane (45 mg, 0.89 mmol) in dichloromethane (8 ml) and the mixture was stirred at room temperature for an overnight. The mixture was poured into water (10 ml), the pH was adjusted to 10.0 with aqueous sodium hydroxide (4 M) and the mixture was extracted with dichloromethane (3x25ml). The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was redissolved into ethylacetate and treated with 1.0M HCl/ ether (0.09ml). Resuspending it into isopropanol and filtering it yielded the title compound as a solid (19mg, 49% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.82 (1H, m), 3.20-3.23 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.52 (1H, s), 3.61 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.90 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.28-7.34 (3H, m), 7.45-7.47 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 407 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.170min.

Example 47:

S, S - 7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 26 mg of N, N-dimethylaminoacetic acid (0.25 mmol) in 670 μl of CH_2Cl_2 under nitrogen. Added 139 μl of triethylamine (1.00

WO 01/95922 PCT/US01/04000

mmol) followed by 59 mg of bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with H_2O. The aqueous layer was extracted once with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow residue was purified first by chromatography on a Biotage Flash 12, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH, then flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with a gradient of 95:5 to 85:15 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 64 mg of the title compound (55%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.65 (1H, m), 1.92 (3H, m), 2.23 (6H, s), 2.56 (2H, t, J=7.24Hz), 2.82 (2H, t, J=7.24Hz), 2.93 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.17 (2H, d, J=4.2 Hz), 3.27 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=15.78Hz), 3.77 (2H, m), 5.98 (1H, d, J=5.8Hz), 6.75 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.27 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=7.3Hz). M/z ($APCI^+$) 485 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.080.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

WO 95/22556 PCT/US95/01000

Example 48:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 2-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400Åmesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 50 mg of the title compound (40%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ m), 1.86 (3H, m), 2.54 (2H, t, J=6.05Hz), 2.82 (2H, t, J=6.05Hz), 2.97 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.77 (3H, m), 3.89 (1H, d, J=15.31Hz), 3.96 (1H, d, J=15.31Hz), 6.02 (1H, d, J=5.8Hz), 6.73 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.32 (5H, m), 7.56 (2H, m), 7.72 (1H, m), 8.43 (1H, m). M/z ($APCI^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.006.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 49:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 3-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400□mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 66 mg of the title compound (53%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ□□□□□□□□□□□□ m), 1.973H, m), 2.53□□2H, t, J=7.68Hz), 2.82 (2H, t, J=7.68Hz), 2.99 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=14.11Hz), 3.81 (4H, m), 6.01 (1H, d, J=5.60Hz), 6.73 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.32 (5H, m), 7.53 (2H, m), 8.37 (2H, m). M/z (APCI$^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.690.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 50:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 4-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 51 mg of the title compound (41%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.51 (1H, m), 1.88 (3H, m), 2.54 (2H, t, J=7.89 Hz), 2.83 (2H, t, J=7.89 Hz), 2.97 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.77 (5H, m), 6.01 (1H, d, J=5.81Hz), 6.74 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.18 (2H, m), 7.32 (3H, m), 7.53 (2H, d), 8.40 (2H, d). M/z (APCI$^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.589.

WO 01/92226 PCT/US01/04000

612

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 51:

S, S -7-[(1-(Imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 31 mg of imidazol-1-yl-acetic acid (0.25 mmol)) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (NEt_3) (1.00 mmol) followed by 69 mg of bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned twice with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH to yield 85 mg of product (70%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.70 (1H, m), 1.96 (3H, m), 2.52 (2H, t, J=7.66 Hz), 2.82 (2H, t, J=7.66 Hz), 2.99 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.61 (3H, m), 4.98 (1H, d, J=16.94Hz), 5.07 (1H, d, J=16.94Hz), 5.92 (1H, d, J=5.8 Hz), 6.75 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=3.9 Hz), 7.00 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.51 (3H, m). M/z (APCI$^+$) 486.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 2.896.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Imidazol-1-yl-acetic acid methyl ester

Under nitrogen, combined 1.0 g of imidazole (14.7 mmol) with 824 mg of potassium hydroxide (14.7 mmol), 2.0 g of potassium carbonate (14.7 mmol) and 82 mg of benzyltriethylammonium chloride (7.34 mmol) in 40 ml of CH_2Cl_2. Added 695 µl of methylbromoacetate. Reaction is stirred at room temperature for 3 hours. Filtered off solids, rinsed with CH_2Cl_2, and evaporated the filtrate under reduced pressure to give colorless oil. Product is purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40 (Eluent: 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH), yielding 300 mg of a white solid (27%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 3.75 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.64 (1H, s).

Imidazol-1-yl-acetic acid

Under nitrogen, refluxed 300mg of imidazol-1-yl-acetic acid methyl ester in 12 ml of H_2O for 6 hours. Evaporated in vacuo after cooling to yield 240 mg of white solid (97%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ4.79 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.48 (1H, s), 8.70 (1H, s).

0019922 0410000

6050
613
60502

0019592 .04100

Example 52:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 30 mg of 3- (chloromethyl) [1,2,4] oxadiazole (0.25 mmol), 105 µl of diisopropylamine and 2 ml of acetonitrile and shaken overnight. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow gum was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 73 mg of product (63%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.49 (1H, m), 2.03 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.67 (1H, s), 2.80 (2H, m), 3.06 (1H, d, J=11.0Hz), 3.20 (3H, s), 3.33 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.59 (1H, d, J=13.7Hz), 3.63 (1H, d, J=2.9Hz), 3.81 (1H, d, J=14.7), 6.62 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.27 (1H, t, J=7.3Hz), 7.33 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.9Hz), 9.10 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 462.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.461.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 53:

S, S - 6-Methoxy-7-[(1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl)-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 23.5 µl of 2-bromoethyl methyl ether (0.25 mmol) in 2 ml of acetonitrile. Added 95 mg of S, S -6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was first purified by flash chromatography on 230-400□mesh silica gel, eluting with 9:1,1% CH_2Cl_2/CH_3OH/ triethylamine, then by flash chromatography on 230-400Åmesh silica gel, eluting with 9:1, 0.1% CH_2Cl_2/ CH_3OH/ triethylamine to give 26 mg of product (24%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.54 (2H, m), 2.02 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.38 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=13.7Hz), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.29 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 438.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.720.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

607
614
68563

Example 54:

S, S - 7-[[1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 21.9 µl of 3-bromo-1, 2-propanediol (0.25 mmol) in 2 ml of acetonitrile. Added 95 mg of S, S, - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine 95 mg of 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was first purified by flash chromatography on 230-400□mesh silica gel, eluting with 9:1, 0.1% CH_2Cl_2/ CH_3OH/ triethylamine, then by flash chromatography on 230-400□mesh silica gel, eluting with 98:2, 0.05% CH_2Cl_2/ CH_3OH/ triethylamine to give 19 mg of product (17%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.52 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.51 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4Hz), 3.20 (3H, s), 3.31 (6H, m), 3.35 (3H, s), 3.68 (1H, d, J=13.1Hz), 3.85 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z ($APCI^+$) 454.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.808.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 55:

S, S - 7-[[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 38 mg of 2-(N, N-Dimethylamino)ethyl chloride (0.25 mmol) with 95 mg of S, S - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine in 2 ml of acetonitrile. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400□mesh silica gel, eluting with gradient of 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH to 8:2 CH_3OH/ triethylamine, to give 24 mg of product (21%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.51 (2H, m), 2.02 (3H, m), 2.10 (6H, s), 2.17 (1H, m), 2.50 (4H, m), 2.64 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.88Hz), 3.16 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.36 (1H, d, J=13.5Hz), 3.44 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=13.7Hz), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z ($APCI^+$) 451.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.346.

WO 00/44709 PCT/US00/02656

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 56:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 441 mg of 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.82 mmol) in 40 ml of EtOH. Added 55 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker for 4.25 hours under 45 lbs. of hydrogen. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 96:4 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 222 mg of racemic product (69%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.60 (3H, m), 2.82 (2H, t, J=7.47Hz), 2.95 (1H, d, J=3.11Hz), 3.26 (3H, s), 3.49 (1H, d, J=7.65Hz), 3.54 (3H, s), 3.73 (1H, d, J=13.1Hz), 4.05 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=4.6Hz), 6.58 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.38 (5H, m). M/z ($APCI^+$) 406.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.200.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (80/ 20/ 0.025% hexanes/ EtOH/diethylamine, 75 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 6.512 min and the R, R-enantiomer at retention time 12.078 min.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 42:

3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester

Under nitrogen, combined 606 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (1.80 mmol) with 395 mg of 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (1.80 mmol) in 10 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 15 minutes. Added 1.15 g of sodium triacetoxyborohydride (5.40 mmol) and stirred overnight. Partitioned three times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting first with 1:1 EtOAc/ Hexanes, then with EtOAc to give 323 mg of product (33%). Another lot (241 mg, 25%) is isolated after a second chromatography. M/z ($APCI^+$) 539.9 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 6.367.

60195926 - 040000

607
616
68662

EDT99922 "0410000

Example 57:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 326 mg of 3-[(6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.59 mmol) in 32 ml of EtOH. Added 32 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker for 4.5 hours under 39 pounds of hydrogen. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then CH_3OH, to give 150 mg of racemic product (61%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (6H, s), 1.32 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.88(1H, m), 3.16 (3H, s), 3.54 (1H, d, J=13.53Hz), 3.56 (3H, s), 3.72 (1H, d, J=13.52Hz), 4.04 (1H, m), 4.29 (1H, d, J=4.6Hz), 6.27 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.27 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 420.4 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.522.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (85/ 15/ 0.025% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 80 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 9.358 minutes and the R, R-enantiomer at retention time 13.946 minutes.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 43:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

In a flame-dried flask under nitrogen, 490 mg of 60% sodium hydride (12.26 mmol) was slurried three times with Hexanes, and the Hexanes were syringed off. Added 6.25 ml of N, N-dimethylformamide, followed by 500 mg of 6-Methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (3.06 mmol) and stirred at room temperature for 5 minutes. Chilled in ice-H_2O bath and added 763 µl of methyl iodide (12.26 mmol) dropwise. After 10 minutes, warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours. Chilled in ice-H_2O bath and added 20 ml of H_2O dropwise. Extracted three times with 2:1 EtOAc/ toluene. The combined organics are partitioned with sodium thiosulfate, H_2O and brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent removed in vacuo to crude red oil. Purified on Biotage Flash 40, eluting with 4:1 Hexanes/ EtOAc to give 285 mg of a white solid (45%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (6H, s), 3.16 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=2.28Hz), 6.53 (1H,m), 7.06 (1H, d, J=8.1Hz). M/z (APCI$^+$) 206.0 (M+1).

617

60199922 .040100

Preparation 44:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, combined 282 mg of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.37 mmol) with 10 ml of CH_2Cl_2 and chilled in Ice-H_2O bath. Added 4.1 ml of 1.0 M titanium tetrachloride in CH_2Cl_2 (4.1 mmol) dropwise. Stirred in cold for 1.5 hours. Added 186 µl of Ω,Ω-dichloromethyl methyl ether (2.06 mmol and stirred in cold for 15 minutes, then at room temperature overnight. Poured over Ice-H_2O, partitioned three times with CH_2Cl_2. The combined organics were extracted with brine, sat. $NaHCO_3$, brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent evaporated in vacuo to 289 mg of green solid (91%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (6H, s), 3.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.68 (1H, s), 10.35 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 234.0 (M+1).

Preparation 45:

3-[(6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 288 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.86 mmol) with 200 mg of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.86 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 10 minutes. Added 545 mg of sodium triacetoxyborohydride (2.57 mmol) and stirred overnight. Partitioned two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 336 mg of product (71%). M/z (APCI$^+$) 554.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 6.631.

Example 58:

S, S - 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, dissolved 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF. Added 49 mg of 6 - ethoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.20 mmol) and stirred for 45 minutes. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0.60 mmol) and stirred for 40 hours. Diluted with CH_2Cl_2 and extracted with sat. $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and removed solvent under reduced pressure. Purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 85:15 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 40 mg of product (49%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.08 (3H, t, J=7.05Hz), 1.26 (6H, d, J=6.3Hz), 1.43 (1H, d, J=13.28Hz), 1.73 (1H, m), 1.87 (1H,m), 2.22 (1H, d, J=13.49Hz), 2.76 (1H, m), 2.88 (1H, d, J=2.49Hz), 3.17 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.38 (1H, d, J=13.07Hz), 3.65 (1H, d, J=13.28Hz), 3.77 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=2.07Hz), 6.50

(1H, s), 6.93 (1H, s), 7.25 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 408.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.514.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 59:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 279 mg of 3-[(6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.49 mmol) in 28 ml of EtOH. Added 28 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker under 52 lbs. of hydrogen overnight. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 90:10 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 92 mg of racemic product (43%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (3H, t, J=6.85Hz), 1.29 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.68 (1H, q, J=8.1Hz), 2.89(1H, q, J=4.4Hz), 3.17 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=13.7Hz), 3.83 (3H, m), 4.07 (1H, q, J=7.9Hz), 4.30 (1H, d, J=4.4Hz), 6.29 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.28 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 434.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.172.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (90/ 10/ 0.025% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 45 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 12.915 min and the R, R-enantiomer at retention time 15.159 min.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 46:

6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 2.05 g of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (10.0 mmol) with 28 ml of CH_2Cl_2. Added 22 ml of 1.0 M boron tribromide in CH_2Cl_2 dropwise over 10 minutes. Stirred at room temperature for 3.5 hours. Poured over ice-H_2O and filtered to give 2.32 g of beige solid. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.25 (6H, s), 3.13 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=2.06Hz), 6.45 (1H, d, J=7.9Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz). M/z (APCI$^+$) 192.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.282.

0001404-22655109

0019922 .04100

Preparation 47:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 1.16 g of 6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (5.0 mmol) with 10 ml of THF. Added 2.8 g of potassium t-butoxide (25.0 mmol) and stirred for 45 minutes. Added 2.0 ml of ethyl iodide (25.0 mmol) and stirred overnight. Partitioned reaction three times between EtOAc and H_2O, dried combined organics ($MgSO_4$), and evaporated solvent off under reduced pressure to give 864 mg of yellow solid (78%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (6H, s), 1.41 (3H, t, J=7.05Hz), 3.17 (3H, s), 4.04 (2H, q, J=7.06Hz), 6.43 (1H, d, J=2.07Hz), 6.54 (1H, d, J=8.3Hz), 7.06 (1H, d, J=8.3Hz). M/z (APCI$^+$) 220.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.220.

Preparation 48:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, added 3.5 ml of trifluoroacetic acid to 859 mg of hexamethylenetetramine (6.13 mmol) and heated in 70°C oil bath for 1 hour. Added 448 mg of 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one dissolved in 1.0 ml of trifluoroacetic acid. Heated at 70°C for 4 hours, then at 50°C for 18 hours. Cooled to room temperature. Added 4.0 ml of H_2O and extracted three times with EtOAc. Combined organics were dried ($MgSO_4$), evaporated in vacuo and purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 2:1 Hexanes/ EtOAc to give 335 mg of a green solid (66%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (6H, s), 1.50 (3H, t, J=7.05Hz), 3.24 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.06Hz), 6.40 (1H, s), 7.68 (1H, s), 10.37 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 248.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.815.

Preparation 49:

3-[(6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 202 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.60 mmol) with 148 mg of 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.60 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 45 minutes. Added 381 mg of sodium triacetoxyborohydride (1.80 mmol) and stirred for 40 hours. Partitioned between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 1:2 EtOAc/ Hexanes to give 279 mg of product (82%). M/z (APCI$^+$) 568.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 7.058.

607
620
80503

0014952 .0+100

Example 60:

S, S - 6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, dissolved 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF. Added 52 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.20 mmol) and stirred for 1 hour. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0.60 mmol) and slurried overnight. Diluted with CH_2Cl_2 and extracted with sat. $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and removed solvent under reduced pressure. Purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 8:2 CH_2Cl_2/ CH_3OH, and finally with 1:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 40 mg of product (48%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.03 (6H, dd, J=6.02Hz), 1.24 (6H, d, J=3.11Hz), 1.42 (1H, m), 1.80 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.17 (1H, m), 3.34 (1H, d, J=12.66Hz), 3.54 (1H, d, J=12.87Hz), 3.93 (1H, d, J=2.08Hz), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.26 (5H, m). M/z ($APCI^+$) 422.4 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.053.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 61:

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 307 mg of 3-[(6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.53 mmol) in 30 ml of EtOH. Added 30 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker under 42 pounds of hydrogen overnight. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 1:1 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 148 mg of racemic product (83%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (6H, dd, J=19.5Hz), 1.28 (6H, s), 1.38 (1H, m), 1.82 (5H, m), 2.63 (1H, q, J=8.1Hz), 2.90 (1H, d, J=4.57Hz), 3.13 (3H, s), 3.49 (1H, d, J=13.29 Hz), 3.71 (1H, d, J=13.7Hz), 4.03 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=4.57Hz), 4.37 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z ($APCI^+$) 448.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.428.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (90/ 10/ 0.05% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 100 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 8.832 minutes and the R, R-enantiomer at retention time 12.563 minutes.

621

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 50:

6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 1.16 g of 6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (5.0 mmol) with 10 ml of THF. Added 2.8 g of potassium t-butoxide (25.0 mmol) and slurried for 45 minutes. Added 2.5 ml of 2-Iodopropane (25.0 mmol) and slurried overnight. Partitioned reaction three times between EtOAc and H_2O, dried combined organics ($MgSO_4$), and evaporated solvent off under reduced pressure. Purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 490 mg of yellow solid (42%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (12H, m), 3.17 (3H, s), 4.54 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=2.28Hz), 6.53 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz). M/z (APCI$^+$) 234.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.648.

Preparation 51:

6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, added 3.5 ml of trifluoroacetic acid to 880 mg of hexamethylenetetramine (6.30 mmol) and heated in 70°C sand bath for 1 hour. Added 490 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one dissolved in 1.5 ml of trifluoroacetic acid. Heated at 70°C for 1 hour, then at 50°C for 18 hours. Cooled to room temperature. Added 4.5 ml of H_2O and extracted three times with EtOAc. Combined organics were dried ($MgSO_4$), evaporated in vacuo and purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 2:1 Hexanes/ EtOAc to give 241 mg of a green solid (49%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (6H, s), 1.41 (6H, d, J=6.22Hz), 3.21 (3H, s), 4.68 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.66 (1H, s), 10.33 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 262.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.050.

Preparation 52:

3-[(6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 202 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.60 mmol) with 157 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.60 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 1 hour. Added 381 mg of sodium triacetoxyborohydride (1.80 mmol) and stirred for 1 week. Partitioned between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 975/ 25 CH_2Cl_2/

0019922 "0Ph1000

CH_3OH to give 312 mg of product (89%). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 7.476.

Example 62:

S, S -7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, combined 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) with 49 mg of 7-Isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carbaldehyde (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF and stirred at room temperature for 15 minutes. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0.60 mmol) and stirred overnight. Diluted reaction with CH_2Cl_2 and extracted twice with sat. $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 39 mg of product (48%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.03 (6H, dd, J=8.10Hz), 1.42 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.74 (3H, m), 2.88 (1H, d, J=2.7Hz), 3.16 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.32 (1H, d, J=13.08Hz), 3.50 (1H, d, J=13.08Hz), 3.92 (1H, d, J=2.3Hz), 4.40 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.25 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 408.6 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.147.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 53:

3-Chloro-N-(3-methoxy-phenyl)-propionamide

Under nitrogen, added 4.5 ml of m-anisidine (0.04 mol) to a vigorously stirred mixture of 25 ml of CH_2Cl_2 and 25 ml of sat. $NaHCO_3$. Added 3.82 ml of 3-chloropropionyl chloride dropwise over 15 minutes, at a rate to prevent reflux. Stirred for 15 minutes after addition completed, separated layers, extracted aqueous layer with CH_2Cl_2, dried combined organics ($MgSO_4$), and evaporated solvent off under reduced pressure to give 7.93 g of tan solid (93%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.78 (2H, t, J=6.23Hz), 3.77 (3H, s), 3.85 (2H, t, J=6.44Hz), 6.65 (1H, dd, J=8.30Hz), 6.94 (1H, d, J=7.89Hz), 7.21 (3H,m). M/z (APCI$^+$) 215.9, 213.9 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.131.

Preparation 54:

7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen with outlet to back of hood, added 12.37 g of aluminum chloride powder (0.093 mol) to 7.93 g of 3-Chloro-N-(3-methoxy-phenyl)-propionamide (0.037 mol). Placed in preheated 160°C sand bath, and heated for 4 hours, raising bath temperature to 200°C, until no more HCl is observed. Cooled to room temperature, chilled in ice bath and

EO195922 - 040000

623

cautiously added Ice-H_2O. Extracted three times with EtOAc, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Purified by flash chromatography on 230-400 mesh silica gel, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 3.3 g of beige solid (55%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.60 (2H, q, J=6.23Hz), 2.88 (2H, t, J=6.85Hz), 6.23 (1H, d, J=2.49Hz), 6.44 (1H,q, J=2.49Hz), 7.00 (1H, d, J=8.09Hz). M/z (APCI$^+$) 163.7 (M+1).

Preparation 55:

7-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 3.2 g of 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.0196 mol) with 25 ml of THF. Added 5.1 g of potassium t-butoxide (0.0451 mol) and slurried for 1.25 hours. Added 4.3 ml of dimethyl sulfate (0.0451 mol), followed by 10 ml of THF and slurried overnight. Partitioned reaction between EtOAc and H_2O three times, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Purified by chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 1.7 g of white solid (45%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.62 (2H, q, J=5.39Hz), 2.83 (2H, q, J=6.85Hz), 3.32 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=2.49Hz), 6.54 (1H, d, J=1.87Hz), 7.05 (1H, d, J=7.68Hz). M/z (APCI$^+$) 192.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.068.

Preparation 56:

7-Hydroxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 1.3 g of 7-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (6.8 mmol) with 18 ml of CH_2Cl_2. Added 15 ml of 1.0 M boron tribromide in CH_2Cl_2 (15.0 mmol) dropwise over 3 minutes. Stirred reaction for 5 hours, poured over Ice-H_2O, slurried for 15 minutes and filtered 818 mg of off-white solid (68%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.58 (2H, t, J=7.68Hz), 2.78 (2H, t, J=6.85Hz), 3.29 (3H, s), 6.45 (1H, d, J=8.09Hz), 6.54 (1H, d, J=2.07Hz), 6.98 (1H, d, J=8.09Hz). M/z (APCI$^+$) 178.0 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 2.828.

Preparation 57:

7-Isopropoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 818 mg of 7-Hydroxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (4.62 mmol) with 7 ml of THF. Added 2.59 g of potassium t-butoxide (23.1 mmol) and stirred thick suspension for 1 hour. Added 2.3 ml of 2-Iodopropane (23.1 mmol) and stirred for 9 days. Partitioned reaction between EtOAc and H_2O three times, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Residue was purified by chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 408 mg of colorless oil (41%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (6H, d, J=6.02 Hz), 2.59 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.29 (3H, s), 4.51 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=2.49Hz), 6.51 (1H, d, J=1.87Hz), 7.00 (1H, m). M/z (APCI$^+$) 220.2

WO 01/96292 PCT/US01/04100

(M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.044.

Preparation 58:

7-Isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carbaldehyde

Under nitrogen, added 3.0 ml of trifluoroacetic acid to 771 mg of hexamethylenetetramine (5.50 mmol) and heated in 70°C sand bath for 1 hour. Added 402 mg of 7-isopropoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dissolved in 1.0 ml of trifluoroacetic acid. Heated at 70°C for 5 hours, then at 50°C overnight. Cooled to room temperature, added 3.6 ml of H_2O. Partitioned with EtOAc three times, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Residue was purified by flash chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 169 mg of white solid (37%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (6H, d, J=6.02 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.88Hz), 2.88 (2H, t, J=6.85Hz), 3.36 (3H, s), 4.66 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.62 (1H, s), 10.34 (1H,s). M/z (APCI$^+$) 248.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.802.

Preparation 59

6-methoxy-1 methyl-3,3-spirocyclopropyl-1,3-dihydroindol-2-one

To a stirred ice cold solution of 6-methoxyindole (1.97 g, 11.1 mmol) in 60 mL of dry DMF was added sodium hydride (60% in mineral oil, 0.97 g, 24.4 mmol) The suspension was stirred for 10 minutes. To the resultant gray mixture was added dropwise 1,2-dibromoethane (3.34 g, 17.7 mmol) and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched with 25 mL of water. The solution pH was adjusted with saturated aqueous bicarbonate solution and the mixture was extracted with EtOAc, washed with brine and the extracts were dried with Na_2SO_4. The mixture was filtered and concentrated to a syrup. Silica gel chromatography (1:3 EtOAc/hexanes) gave 1.5 g (88%) of the title compound. Mass spectrum m/e M+H = 204.

Preparation 60

6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde.

To a stirred ice-cold solution of 6-methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-1,3-dihydroindol-2-one (0.41 g, 2.0 mmol) in 60 mL of CH_2Cl_2 was added TiCl4 (20 mL of a 1 M soln in CH_2Cl_2, 20 mmol) followed by α,α,α-dichloromethyl methyl ether (0.91 mL, 10.1 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature and was then quenched with 20 mL of water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and the combined organic portions were washed successively with satd $NaHCO_3$, brine and water, dried with Na_2SO_4, and concentrated. The crude product was chromatographed on silica gel eluting with 50% ethyl acetate in hexane to afford 450 mg (98%) of the desired product as a yellow solid. Mass spectrum m/z 232 p+1.

WO 01/95922 PCT/US01/04000

Example 63

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

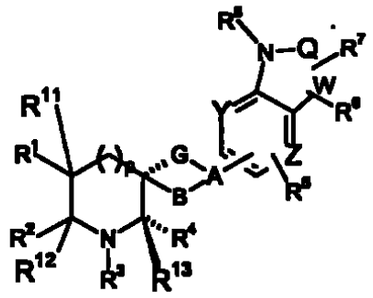
By a procedure similar to the previous examples 1 and 2: 352 mg (2.00 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 455 mg (1.97 mmole) 6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 33 % overall yield (302 mg). Mp 244-246°C MS, APCI m/e 392 (p+1).

0019592 "04100D

0019922 04100

CLAIMS

1. A compound of the formula



I

wherein Q is C=NH, C=CH, C=S, C=O, SO or SO_2;

A is CH, CH_2, $C(C_1-C_6)$alkyl, $CH(C_1-C_6)$alkyl, $C(CF_3)$ or $CH(CF_3)$, with the proviso that when B is present, A must be either CH, $C(C_1-C_6)$alkyl or $C(CF_3)$;

B is absent or is methylene or ethylene;

each of Y and Z is N or CH, with the proviso that Y and Z can not both be N;

G is $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ or $O(CH_2)_q$, wherein q is zero or one;

W is a one carbon linking group (i.e., methylene) or a saturated or unsaturated two or three carbon linking group, wherein each of the foregoing W groups can optionally be substituted with one or two substituents independently selected from phenyl and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, preferably with from one to three fluorine atoms;

or W is a one carbon linking group that forms, together with a 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a fused 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group that forms, together with a separate 1, 2 or 3 carbon chain, a fused 3, 4 or 5 membered ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group, wherein one of the two carbons in the chain forms, together with a separate 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a fused 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

p is zero, one or two;

R^3 is selected from hydrogen, COR^9, CO_2R^9, optionally substituted phenyl, optionally substituted heterocyclic rings, and optionally substituted (C_1-C_6)alkyl wherein one of the CH_2 groups of said (C_1-C_6) alkyl may optionally be replaced with a sulfur, oxygen or carbonyl group and wherein said (C_1-C_6)alkyl can optionally be substituted with from one to three substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from hydroxy, oxo, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, halo, optionally substituted heterocyclic rings, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, and (C_1-C_6)alkoxy

optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are selected, independently, from 3 to 7 membered saturated or unsaturated monocyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, and 8 to 12 membered saturated or unsaturated bicyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, wherein said heteroatoms are selected, independently, from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that there can not be two adjacent ring oxygen atoms or two adjacent ring sulfur atoms in either the monocyclic or bicyclic heterocyclic rings, and with the proviso that heterocyclic rings formed from NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$ must contain at least one nitrogen atom;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, independently selected from oxo, hydroxy, thioxo, halo, cyano, phenyl, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, wherein m is zero, one or two, and (C_1-C_3)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from halo, CF_3, methoxy and phenyl;

and wherein the phenyl groups of R^3 and the phenyl substituents in the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substitutents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, wherein *m* is zero, one or two, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, (C_1-C_3)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_3)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_3)alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_3)alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, that are selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_3)alkoxy and cyano;

or R^1 and R^2, together with the carbon atoms to which they are attached, or R^2 and R^3, together with the carbon and nitrogen to which they are attached, respectively, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or R^1 and R^2, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^1 and R^2 or by R^2 and R^3 can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from halo, oxo, NR^9R^{10}, (C_1-

EP 0 499 922 A1 04 1000

C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

or R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, or R^{12} and R^{13}, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^{12} and R^{13} can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from NR^9R^{10}, halo, phenyl-S-, phenyl-SO-, phenyl-SO_2-, oxo, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atom, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms:

with the proviso that no more than one of R^1 and R^2, R^2 and R^3, and R^{12} and R^{13} can form a ring;

R^4 is selected from phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-thienyl, and pyrimidyl, wherein R^4 can be optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero or one substituent, selected, independently, from halo, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_6) alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

R^6, R^6, R^7 and R^8 are selected, independently, from hydrogen, -SO(C_1-C_6)alkyl, -SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -SO-aryl, -SO_2-aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

or R^9 and R^{10}, when R^3 is NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$, can form, together with the nitrogen to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom;

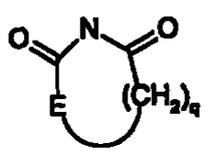
0001040-22655709

and wherein the phenyl groups in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 and the phenyl moiety of phenyl (C_1-C_2)alkyl in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, hydroxy, (C_1–C_3)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_3)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

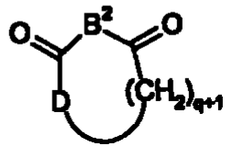
with the proviso that: (a) R^5 can not be halo, hydroxy, cyano, aryloxy, heteroaryloxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_3)alkoxy or methyl substituted with from 1-3 fluorine atoms; and (b) when Q is C=O or C=, and Y and Z are both carbon, and all of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are hydrogen, and R^5, R^6, R^7, and R^8 are selected from hydrogen, halo, (C_1–C_3) alkyl optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, (C_1–C_3) alkoxy optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, then R^3 can not be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein R^3 is an optionally substituted heterocyclic ring, or an alkyl group substituted with an optionally substituted heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring is selected from the following: pyrimidinyl, benzoxazolyl, 2,3-dihydro-3-oxobenzisosulfonazol-2-yl, morpholin-1-yl, thiomorpholin-1-yl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, furyl, pyridyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, quinolyl, thiazolyl, and thienyl, and groups of the formulas. Examples of the optionally substituted heterocyclic rings of R^3 and the optionally substituted heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are the following: pyrimidinyl, benzoxazolyl, 2,3-dihydro-3-oxobenzisosulfonazol-2-yl, morpholin-1-yl, thiomorpholin-1-yl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, furyl, pyridyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, quinolyl, thiazolyl, and thienyl, and groups of the formulas



and



wherein B^2 and D are selected from carbon, oxygen and nitrogen, and at least one of B^2 and D is other than carbon; E is carbon or nitrogen; q is an integer from 1 to 5; any one of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be optionally substituted with (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3) spiroalkyl; and either any one pair of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be bridged by a one or two carbon atom linkage, or any one pair of adjacent carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may form, together with from one to three carbon atoms that are not members of the carbonyl containing ring, a (C_3-C_5) fused carbocyclic ring.

3. A compound according to claim 1, wherein B is absent and A is CH_2.

0019592 • 04/2000

4. A compound according to claim 1, wherein Q is a carbonyl group.

5. A compound according to claim 1, wherein Y and Z are both CH.

6. A compound according to claim 1, wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

7. A compound according to claim 1, wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

8. A compound according to claim 1, wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

9. A compound according to claim 1, wherein R^3 is hydrogen.

10. A compound according to claim 1, wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

11. A compound according to claim 1, wherein R^3 is CO_2R^9.

12. A compound according to claim 1, wherein B is absent, G is NH and A is CH_2.

13. A compound according to claim 1, wherein W is ethylene.

14. A compound according to claim 1, wherein R^4 is phenyl.

15. A compound according to claim 1, wherein R^4 is phenyl and R^5 is hydrogen.

16. A compound according to claim 1, wherein p is one.

17. A compound according to claim 1, wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl.

18. A compound according to claim 1, wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

19. A compound according to claim 1, wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

20. A compound according to claim 1, wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from methyl and ethyl.

21. A compound according to claim 1, wherein Y is CH.

22. A compound according to claim 3, wherein Q is a carbonyl group.

23. A compound according to claim 1, wherein Y is CH and Z is nitrogen.

24. A compound according to claim 2, wherein Q is a carbonyl group.

25. A compound according to claim 1, wherein Y is CH.

26. A compound according to claim 2, wherein Y is CH and Z is CH.

27. A compound according to claim 1, wherein Y is CH and Z is nitrogen.

28. A compound according to claim 1, wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

29. A compound according to claim 1, wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

0019592 · 041000

30. A compound according to claim 1, wherein Q is SO.

31. A compound according to claim 1, wherein Q is SO_2.

32. A compound according to claim 1, wherein Y is nitrogen and Z is CH.

33. A compound according to claim 1, wherein Q is C=S.

34. A compound according to claim 3 wherein R^6 is hydrogen.

35. A compound according to claim 1 wherein R^3 is a heterocyclic ring.

36. A compound according to claim 1 wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring.

37. A compound according to claim 1 wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring selected from imidazolyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, benzoxazol-2-yl, and 5-oxo-pyrrolidin-2-yl.

38. A compound according to claim 1 wherein R^4 is optionally substituted pyridyl.

39. A compound according to claim 1 wherein R^2 and R^{3a} are selected from (C_1-C_3)alkyl.

40. A compound according to claim 36 wherein Q is a carbonyl group.

41. A compound according to claim 2 wherein Y and Z are both CH.

42. A compound according to claim 2 wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

43. A compound according to claim 2 wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

44. A compound according to claim 2 wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

45. A compound according to claim 3 wherein R^3 is hydrogen.

46. A compound according to claim 3 wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

47. A compound according to claim 3 wherein R^3 is CO_2R^9.

48. A compound according to claim 3 wherein I wherein B is absent, G is NH and A is CH_2.

49. A compound according to claim 3 wherein W is ethylene.

50. A compound according to claim 3 wherein R^4 is phenyl.

51. A compound according to claim 3 wherein R^4 is phenyl and R^5 is hydrogen.

52. A compound according to claim 3 wherein p is one.

53. A compound according to claim 3 wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl.

54. A compound according to claim 3 wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

55. A compound according to claim 3 wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

0010404-22659201

56. A compound according to claim 3 wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from hydrogen, methyl, ethyl and propyl.

57. A compound according to claim 3 wherein both R^2 and R^{12} are other than hydrogen.

58. A compound according to claim 3 wherein Y is CH.

59. A compound according to claim 3 wherein Y is CH and Z is CH.

60. A compound according to claim 2 wherein Y is CH and Z is nitrogen.

61. A compound according to claim 3 wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

62. A compound according to claim 3 wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

63. A compound according to claim 3 wherein Q is SO.

64. A compound that is selected from isomers and mixtures of isomers of the following compounds, wherein said isomers or mixtures of isomers have the stereochemistry depicted in structural formula I:

7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-methoxy-benzyl)-(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-yl)-amine;

(5-Chloro-2-methoxy-benzyl)-(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl- piperidin-1-yl]-2-pyridin-3-yl-ethanone;

0019592 04100

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-4-yl-ethanone;

2-Imidazol-1-yl-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone;

2-Dimethylamino-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone

3-(2-Benzyloxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-8-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-ethanone;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

7-{[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-8-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

7-{[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-8-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-{[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-8-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-{[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-8-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-2-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Dibenzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxy-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-chroman-4-one;

(5-Methyl-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2,2-Dimethyl-chroman-6-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(1H-Benzoimidazol-5-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

1-(2-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-phenyl)-pyrrolidin-2-one;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-[3-(pyridin-2-yloxy)-benzyl]-amine

[3-(4-Methoxy-phenoxy)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amine;

Furan-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

WO 2005/092922 PCT/US2005/009229

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-3-ylmethyl-amine;

(3-Methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Benzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Ethyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-7-[[1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Furan-3-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3,6-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5,7-Dimethoxy-1H-indol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Oxy-quinoxalin-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-quinoxalin-2-ylmethyl-amine;

7-[[1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-[2-phenyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-3-yl]-amine;

6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

3-(2-Cyclopropoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

[1-(2-Methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

6-Hydroxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

[3-Chloro-2-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

001995922 · 04100D

6-Methoxy-1-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-Ethyl-6-methoxy-7-[[2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin 2-one;

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-2-methyl-7-[[2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

EP1595922 • 041000

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-yl-methyl)- (2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3,-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one; and

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

001959228 - 041000

65. A compound that is selected from isomers and mixtures of isomers of the following compounds, wherein said isomers or mixtures of isomers have the stereochemistry depicted in structural formula I:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Tert-butyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isobutyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,4']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexane-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-(-4-fluorophenyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

EP 1599922 • 04100

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,2']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one; and

6-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,1-dimethyl-indan-2-one.

36. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobias, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

001959E2.0410DD

37. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

38. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis in a mammal, including a human, comprising administering

0019922-040000

to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

39. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neurogangioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

40. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease disorders, caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

41. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy, disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolisis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

36. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or

GD1999E2 .0H.1000

bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobias, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

37. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or

601959922 041000

08532 643

0019592 "0400

chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human, comprising administering an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

38. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

39. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

40. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease disorders, caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

41. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy, disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of

the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolisis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

EP 1 959 922 B1 000144

BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS

Abstract

The present invention relates to certain benzoamide piperidine containing compounds and related compounds that exhibit activity as NK-1 receptor antagonists, (e.g., substance P receptor antagonists), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment and prevention of central nervous system disorders, inflammatory disorders, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, gastrointestinal disorders, disorders caused by *helicobacter pylori*, disorders of the immune system, urinary incontinence, pain, migraine, emesis, angiogenesis and other disorders.

~~656~~

~~0850~~

646

PA 142565

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

December 16, 2000

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

APPLICATION NUMBER: ***60/212,922***
FILING DATE: ***June 20, 2000***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. L. Jackson

H. L. JACKSON
Certifying Officer

647 647

GD659 A/PROV

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

06-22-00

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10723 #2	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
O'Neill	Brian	T.	Old Saybrook, Connecticut
Nagel	Arthur	A.	Gales Ferry,Connecticut
Humphrey	John	M.	Groton, Connecticut
Sobolov-Jaynes	Susan	B.	Ivoryton, Connecticut
Chapple	Thomas	A.	Old Lyme, Connecticut
Vincent	Lawrence	A.	Moosup, Connecticut

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification	Number of Pages 125	☒ Claim(s)	Number of Pages 18
☐ Drawing(s)	Number of Sheets	☒ Other (specify)	Abstract 1 page

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ ☒	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 18-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE _____ DATE: June 20, 2000

TYPED or PRINTED NAME Karen DeBenedictis REGISTRATION NO: 32,977 *(if appropriate)*

☐ Additional Inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

EXPRESS MAIL # EM574123924US

BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS

The present invention relates to certain benzoamide piperidine containing compounds and related compounds that exhibit activity as NK-1 receptor antagonists, (e.g., substance P receptor antagonists), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment and prevention of central nervous system disorders, inflammatory disorders, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, gastrointestinal disorders, disorders caused by *helicobacter pylori*, disorders of the immune system, urinary incontinence, pain, migraine, emesis, angiogenesis and other disorders.

Substance P is a naturally occurring undecapeptide belonging to the tachykinin family of peptides, the latter being so-named because of their prompt stimulatory action on smooth muscle tissue. More specially, substance P is a pharmaceutically active neuropeptide that is produced in mammals (having originally been isolated from gut) and possesses a characteristic amino acid sequence that is illustrated by D. F. Veber et al. in US Pat. 4,680,283. The wide involvement of substance P and other tachykinins in the pathophysiology of numerous diseases has been amply demonstrated in the art.

World Patent Application WO 97/03066, published January 30, 1997, and U.S. Patent Application 08/98004, filed May 9, 1996, refer to substituted benzolactam and cyclicthioamide compounds that exhibit activity as substance P receptor antagonists. Other substance P receptor antagonists containing a fused bicyclic moiety are referred to in the following: U.S. Patent Application 09/011,271, filed June 10, 1998; U.S. Provisional Patent Application 60/132,858, filed May 6, 1999; U.S. Patent Application 09/402,630, filed October 26, 1998; and World Patent Application WO 99/13663, published June 23, 1994.

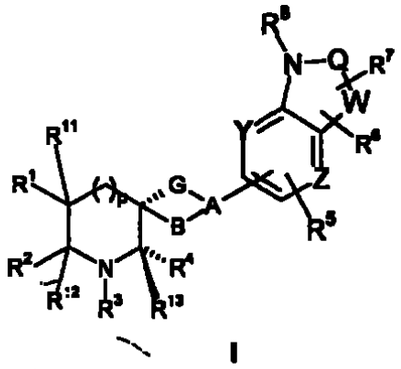
The foregoing patent applications are incorporated herein by reference in their entirety.

0002501-226221205

EXPRESS MAIL NO. EM574123924US

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of the formula



I

wherein Q is C=NH, $C=CH_2$, C=S, C=O, SO or SO_2;

A is CH, CH_2, $C(C_1-C_3)$alkyl, $CH(C_1-C_3)$alkyl, $C(CF_3)$ or $CH(CF_3)$, with the proviso that when B is present, A must be either CH, $C(C_1-C_3)$alkyl or $C(CF_3)$;

B is absent or is methylene or ethylene;

each of Y and Z is N or CH, with the proviso that Y and Z can not both be N;

G is $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ or $O(CH_2)_q$, wherein q is zero or one;

W is a one carbon linking group (i.e., methylene) or a saturated or unsaturated two or three carbon linking group, wherein each of the foregoing W groups can optionally be substituted with one substituent R^7 or two substituents R^7 and R^6, or W is a one carbon linking group that forms, together with a 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group that forms, together with a separate 1, 2 or 3 carbon chain, a fused 3, 4 or 5 membered ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group, wherein one of the two carbons in the chain forms, together with a separate 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

p is zero, one or two;

R^3 is selected from hydrogen, COR^9, CO_2R^9, optionally substituted phenyl, optionally substituted heterocyclic rings, and optionally substituted (C_1-C_8)alkyl wherein one of the CH_2 groups of said (C_1-C_8) alkyl may optionally be replaced with a sulfur, oxygen or carbonyl group and wherein said (C_1-C_8)alkyl can optionally be substituted with from one to three substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from hydroxy, oxo, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, halo, optionally substituted heterocyclic rings, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, and (C_1-C_8)alkoxy

USER/DOCPLA/1193/LP/3000346/1 DOC / : 47969 / PC10725A1 1000

00290-2292000 0021292

optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are selected, independently, from 3 to 7 membered saturated or unsaturated monocyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, and 8 to 12 membered saturated or unsaturated bicyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, wherein said heteroatoms are selected, independently, from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that there can not be two adjacent ring oxygen atoms or two adjacent ring sulfur atoms in either the monocyclic or bicyclic heterocyclic rings, and with the proviso that heterocyclic rings formed from NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$ must contain at least one nitrogen atom;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, independently selected from oxo, hydroxy, thioxo, halo, cyano, phenyl, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, wherein m is zero, one or two, and $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from halo, CF_3, methoxy and phenyl;

and wherein the phenyl groups of R^3 and the phenyl substituents in the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substitutents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, wherein m is zero, one or two, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, $(C_1$-$C_6)$alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and $(C_2$-$C_6)$alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are selected, independently, from hydrogen and $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, that are selected, independently, from hydroxy, oxo, $(C_1$-$C_6)$alkoxy and cyano;

or R^1 and R^2, together with the carbon atoms to which they are attached, or R^2 and R^3, together with the carbon and nitrogen to which they are attached, respectively, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or R^1 and R^2, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^1 and R^2 or by R^2 and R^3 can be substituted with one or more substituents, preferably with

5021292 - 062000

zero substituents or one substituent, independently selected from halo, oxo, NR^9R^{10}, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

or R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, or R^{12} and R^{13}, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^{12} and R^{13} can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from NR^9R^{10}, halo, phenyl-S-, phenyl-SO-, phenyl-SO_2-,oxo, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms.

with the proviso that no more than one of R^1 and R^2, R^2 and R^3, and R^{12} and R^{13} can form a ring;

R^4 is selected from phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-thienyl, and pyrimidyl, wherein R^4 can be optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero or one substituent, selected, independently, from halo, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_8) alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

R^5 and R^6 are selected, independently, from hydrogen, -SO(C_1-C_8)alkyl, -SO_2-(C_1-C_8)alkyl, -SO-aryl, -SO_2-aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_8)alkoxy, phenyl-(C_1-C_2)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

R^6 and R^7 are selected, independently, from -SO(C_1-C_8)alkyl, -SO_2-(C_1-C_8)alkyl, -SO-aryl, -SO_2-aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to

SUBSTITUTE SHEET - 06 2000

seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_2)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

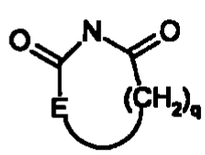
or R^9 and R^{10}, when R^3 is NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$, can form, together with the nitrogen to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom;

and wherein the phenyl groups in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 and the phenyl moiety of phenyl (C_1-C_2)alkyl in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

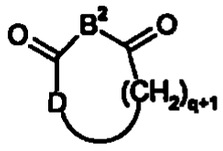
with the proviso that: (a) R^9 can not be halo, hydroxy, cyano, aryloxy, heteroaryloxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_6)alkoxy or methyl substituted with from 1-3 fluorine atoms; and (b) when Q is C=O or C=S, and Y and Z are both carbon, and W is a methylene, ethylene or propylene group that is optionally substituted with (C_1-C_6)alkyl or fluoro substituted (C_1-C_6)alkyl, and all of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are hydrogen, and R^5, R^6, R^7, and R^8 are selected from hydrogen, halo, (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, (C_1-C_6) alkoxy optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, then R^3 can not be hydrogen;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Examples of the optionally substituted heterocyclic rings of R^3 and the optionally substituted heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are the following. pyrimidinyl, benzoxazolyl, 2,3-dihydro-3-oxobenzisosulfonazol-2-yl, morpholin-1-yl, thiomorpholin-1-yl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, furyl, pyridyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, quinolyl, thiazolyl, and thienyl, and groups of the formulas



and



wherein B^2 and D are selected from carbon, oxygen and nitrogen, and at least one of B^2 and D is other than carbon; E is carbon or nitrogen; q is an integer from 1 to 5; any one of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be optionally substituted with $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $(C_1\text{-}C_6)$ spiroalkyl; and either any one pair of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be bridged by a one or two carbon atom linkage, or any one pair of adjacent carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may form, together with from one to three carbon atoms that are not members of the carbonyl containing ring, a $(C_3\text{-}C_8)$ fused carbocyclic ring.

Compounds of formula I may contain chiral centers and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the formula I, both as racemic mixtures and as individual enantiomers and diastereoisomers of such compounds, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment defined above that contain or employ them, respectively.

As the compounds of formula I of this invention possess at least two asymmetric centers, they are capable of occurring in various stereoisomeric forms or configurations. Hence, the compounds can exist in separated (+)- and (-)-optically active forms, as well as mixtures thereof. The present invention includes all such forms within its scope. Individual isomers can be obtained by known methods, such as optical resolution, optically selective reaction, or chromatographic separation in the preparation of the final product or its intermediate.

In so far as the compounds of formula I of this invention are basic compounds, they are all capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the base compound from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and thereafter convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of

USERS/DOCS/LA21952/LPL/030460/1 WDC / 147969 / PC107202 EXD

5021292.052000

this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bi-tartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate))salts.

Individual enantiomers of the compounds of formula I may have advantages, as compared with the racemic mixtures of these compounds, in the treatment of various disorders or conditions. For example, the compounds prepared from the 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino template are preferred.

The present invention also includes isotopically labelled compounds, which are identical to those recited in formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkyl" groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso- sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, and the like.

0002290222 - 062000

The term "alkoxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "alkyl-O-", wherein "alkyl" is as defined above. Examples of "alkoxy" groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and pentoxy.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes unsaturated hydrocarbon radicals having one or more double bonds connecting two carbon atoms, wherein said hydrocarbon radical may have straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkenyl" groups include, but are not limited to, ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, and dimethylpentyl, and include E and Z forms where applicable.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an aromatic ring system with no heteroatoms, which can be either unsubstituted or substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C_1-C_4)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms.

The term "aryloxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "aryl-O-", wherein "aryl" is as defined above.

The term "heteroaryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an aromatic heterocycle containing five or six ring members, of which from 1 to 4 can be heteroatoms selected, independently, from N, S and O, and which rings can be unsubstituted, monosubstituted or disubstituted with substituents selected, independently, from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkyl, and (C_1-C_4)alkoxy, optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

The term "heteroaryloxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "heteroaryl-O", wherein heteroaryl is as defined above.

The term "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites.

The terms "halo" and "halogen", as used herein, unless otherwise indicated, include, fluoro, chloro, bromo and iodo.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or preventing one or more symptoms of such condition or disorder. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

The term "methylene", as used herein, means $-CH_2-$.

The term "ethylene", as used herein, means $-CH_2CH_2-$.

The term "propylene", as used herein, means $-CH_2CH_2CH_2-$.

656

More specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is absent and A is CH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is a carbonyl group.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y and Z are both CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is CO_2R^8.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein B is absent, G is NH and A is CH_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein W is ethylene.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is phenyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is phenyl and R^8 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is phenyl and R^8 is methyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein p is one.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

000250-252209

00569 657

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from hydrogen, methyl, ethyl and propyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein both R^2 and R^{12} are other than hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH and Z is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is CH and Z is nitrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl and CF_3.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl and CF_3.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is SO.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is SO_2.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Y is nitrogen and Z is CH.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein Q is C=S.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^6 is hydrogen.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^6 is methyl.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is a heterocyclic ring.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring selected from imidazolyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, benzoxazol-2-yl, and 5-oxo-pyrrolidin-2-yl

WO 02/26228 PCT/IB01/01800

658

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^6 is a cycloalkyl group.

Other more specific embodiments of the invention include compounds of the formula I wherein R^6 is a cyclopropyl group.

Preferred compounds of the invention include compounds of the formula I wherein R^4 is optionally substituted pyridyl.

Other preferred compounds of the invention include compounds of the formula I wherein R^2 and R^{12} are selected from (C_1-C_3)alkyl.

Examples of preferred compounds of this invention are the isomers of the following compounds that have the sterochemistry depicted in structural formula I:

7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(6-Chloro-2-methoxy-benzyl)-(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(Imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl- piperidin-1-yl]-2-pyridin-3-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-4-yl-ethanone;

2-Imidazol-1-yl-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone;

2-Dimethylamino-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone

3-(2-Benzyloxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

US01SDOCS\LA1193C_PEXD\046801.DOC / :47599 / PC1977243 XXXX

0021292-050000

659

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-ethanone;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

7-[[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-2-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Dibenzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxy-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-chroman-4-one;

(5-Methyl-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2,2-Dimethyl-chroman-6-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(1H-Benzoimidazol-5-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

1-[2-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-phenyl]-pyrrolidin-2-one;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-[3-(pyridin-2-yloxy)-benzyl]-amine

[3-(4-Methoxy-phenoxy)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amine;

Furan-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-3-ylmethyl-amine;

(3-Methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Benzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Ethyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-7-[[1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Furan-3-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

000290-226209

60672 660

(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(5,7-Dimethoxy-1H-indol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(5-Methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(4-Oxy-quinoxalin-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-quinoxalin-2-ylmethyl-amine;
7-{[1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-[2-phenyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-3-yl]-amine;
6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;
3-(2-Cyclopropoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phehyl-1-oxa-7-aza-spiro[4 5]decane;
[1-(2-Methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;
6-Hydroxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
7-{[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
6-Methoxy-1-methyl-7-(8-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;
[3-Chloro-2-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;
6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;
6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;
6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one,
6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

USERS\DOCPLA\3691\FEDERMAN\1 DOC / 14/FEB / PCT/EP02/ 1000

000290-2262T209

661

00672

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-Ethyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin 2-one;

000260-229212DE

GO774662

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-2-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-6-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b- tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-yl-methyl)- (2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

0002900-226221205

GR975 663

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3,-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one; and

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

Other examples of compounds of this invention are:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Tert-butyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isobutyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,4']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

USER/DOCDELA21 DOC / 14 / PCT/EP2003/ EXD

000250' 22621209

00676 664

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexane-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-(-4-fluorophenyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,2']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one; and

6-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-5-methoxy-1,1-dimethyl-indan-2-one.

The compounds of formula I of this invention have useful pharmaceutical and medicinal properties. The compounds of formula I of this invention exhibit significant substance P receptor-binding activity and therefore are of value in the treatment of a wide variety of clinical conditions that are characterized by the presence of an excess of tachykinin, in particular, substance P, activity. Thus, for example, an excess of tachykinin, and in particular, substance P, activity is implicated in a variety of disorders of the central nervous system. Such disorders include, but are not limited to those enumerated in the paragraphs below.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic

US02/36209 09/02/2000

68627 665

disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias, and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human,

USDARDOCNLA21953LPEXDU68761! DOC / 147969 / PCT/EP02/13000

60212922 - 060200

666

comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

Examples of the types of pain that can be treated with the compounds of formula I of the present invention and their pharmaceutically acceptable salts include pain resulting from soft tissue and peripheral damage, such as acute trauma, pain associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, musculo-skeletal pain, such as pain experienced after trauma, spinal pain, dental pain, myofascial pain syndromes, episiotomy pain, and pain resulting from burns; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain, for example, dysmenorrhoea, labour pain and pain associated with endometriosis; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial pain, nerve root damage, trigeminal neuralgia, neuropathic lower back pain, HIV related neuropathic pain, cancer related neuropathic pain, diabetic neuropathic pain, and arachnoiditis; neuropathic and non-neuropathic pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord or brain stem damage; lower back pain; sciatica; phantom limb pain, headache, including migraine and other vascular headaches, acute or chronic tension headache, cluster headache, temperomandibular pain and maxillary sinus pain; pain resulting from ankylosing spondylitis and gout; pain caused by increased bladder contractions; post operative pain; scar pain; and chronic non-neuropathic pain such as pain associated with fibromyalgia, HIV, rheumatoid and osteoarthritis, anthralgia and myalgia, sprains, strains and trauma such as broken bones; and post surgical pain .

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of

6021292.2 052000

the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease, disorders caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis, including post operative nausea and post operative vomiting, and including acute, delayed or anticipatory emesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

Emesis, as referred to above, includes emesis induced by chemotherapy, radiation, toxins, viral or bacterial infections, pregnancy, vestibular disorders, for example, motion sickness, vertigo, dizziness and Meniere's disease, surgery, migraine, variations in intercranial pressure, gastro-oesophageal reflux disease, acid indigestion, over indulgence in food or drink, acid stomach, waterbrash or regurgitation, heartburn, for example, episodic, nocturnal or meal-induced heartburn, and dyspepsia.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolisis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature

0002902-220120

ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

The compounds of formula I are also of value in the treatment of a combination of the above conditions, in particular in the treatment of combined post-operative pain and post-operative nausea and vomiting.

The compounds of formula I are particularly useful in the treatment of emesis, including acute, delayed or anticipatory emesis, wherein the emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, toxins, pregnancy, vestibular disorders, motion, surgery, migraine, variations in intercranial pressure, or any other emetic agent or condition. Most especially, the compounds of formula I are of use in the treatment of emesis induced by antineoplastic (cytotoxic) agents including those routinely used in cancer chemotherapy, and emesis induced by other pharmacological agents, for example, rolipram. Examples of such chemotherapeutic agents include alkylating agents, for example, nitrogen mustards, ethyleneimine compounds, alkyl sulphonates and other compounds with an alkylating action such as nitrosoureas, cisplatin and dacarbazine; antimetabolites, for example, folic acid, purine or pyrimidine antagonists; mitotic inhibitors, for example, vinca alkaloids and derivatives of podophyllotoxin; and cytotoxic antibiotics. Particular examples of chemotherapeutic agents are described, for instance, by D. J. Stewart in Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances, Eds. J. Kucharczyk et al., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991) pages 177-203, especially page 188. Commonly used chemotherapeutic agents include cisplatin, dacarbazine (DTIC), dactinomycin, mechlorethamine (nitrogen mustard), streptozocin, cyclophosphamide, carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), doxorubicin (adriamycin), daunorubicin, procarbazine, mitomycin, cytarabine, etoposide, methotrexate, 5-fluorouracil, vinblastine, vincristine, bleomycin and chlorambucil (R. J. Gralla et al. in Cancer Treatment Reports (1984) 68(1), 163-172). The compounds of formula I are also of use in the treatment of emesis induced by radiation, including radiation therapy such as in the treatment of cancer, or radiation sickness; and in the treatment of post-operative nausea and vomiting. It will be appreciated that the compounds of formula I may be presented together with another therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the relief of emesis. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack.

0002902-062292 0002902-062292

GD531 669

000250-226200-050000

This invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders; for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism,

00682
670

neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), penpheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, arthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including

USERS\DOCS\LAZ\95\NL\PCDOM\68601 DOC / 1-7/99 / PCT/EP98/ ILED

00021292-060200

00233 671

000250 22621205

inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease, disorders caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis, including post operative nausea and post operative vomiting, and including acute, delayed or anticipatory emesis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolisis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction, premenstrual syndrome and premenstrual dysphonic disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

A further aspect of the present invention comprises the compounds of formula I in combination with a 5-HT_3 antagonist, such as ondansetron, granisetron or tropisetron, or other anti-emetic medicaments, for example, a dopamine antagonist such as metoclopramide or domperidone, or GABA-B receptor agonists such as baclofen. Additionally, a compound of formula I either alone or in combination with one or more other anti-emetic therapeutic agents, may be administered in combination with an anti-inflammatory corticosteroid, such as dexamethasone, betamethasone, triamcinolone, triamcinolone acetonide, flunisolide, budesonide, or others such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 2,789,118; 2,990,401; 3,048,581; 3,126,375; 3,929,768; 3,996,359; 3,928,326; and 3,749,712. Dexamethasone (Decadron™) is particularly preferred. Furthermore, a compound of formula I may be administered in combination with a chemotherapeutic agent such as an alkylating agent, antimetabolite, mitotic inhibitor or cytotoxic antibiotic, as described above. In general, the currently available dosage forms of the known therapeutic agents for use in such

672

combinations will be suitable. When tested in the ferret model of cisplatin-induced emesis described by F. D. Tattersall et al. in Eur. J. Pharmacol., (1993) 250, R5-R6, the compounds of the present invention were found to attenuate the retching and vomiting induced by cisplatin.

For the treatment of certain conditions it may be desirable to employ a compound according to the present invention in conjunction with another pharmacologically active agent. For example, for the treatment of respiratory diseases such as asthma, a compound of formula I may be used in conjunction with a bronchodilator, such as an α_1-adrenergic receptor agonist or tachykinin antagonist which acts at NK-2 receptors. The compound of formula I and the bronchodilator may be administered to a patient simultaneously, sequentially or in combination. Likewise, a compound of the present invention may be employed with a leukotriene antagonist, such as a leukotriene D4 antagonist such as a compound selected from those disclosed in European Patent Application Nos. 0 480 717 and 0 604 114 and in US Patent Nos. 4,859,692 and 5,210,324. This combination is particularly useful in the treatment of respiratory diseases such as asthma, chronic bronchitis and cough.

The present invention accordingly provides a method for the treatment of a respiratory disease, such as asthma, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I and an effective amount of a bronchodilator. The present invention also provides a composition comprising a compound of formula I, a bronchodilator, and a pharmaceutically acceptable carrier.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of migraine, a compound of the present invention may be used in conjunction with other anti-migraine agents, such as ergotamines or 5-HT_1 agonists, especially sumatriptan, naratriptan, zolmatriptan or rizatriptan. Likewise, for the treatment of behavioural hyperalgesia, a compound of the present invention may be used in conjunction with an antagonist of N-methyl D-aspartate (NMDA), such as dizocilpine.

For the treatment or prevention of inflammatory conditions in the lower urinary tract, especially cystitis, a compound of the present invention may be used in conjunction with an antiinflammatory agent such as a bradykinin receptor antagonist. Specific antiinflammatory agents include diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, naproxen, piroxicam and sulindac.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of pain or nociception, a compound of the present invention may be used in conjunction with other analgesics, such as acetaminophen (paracetamol), aspirin and other NSAIDs and, in particular, opioid analgesics, especially morphine. Suitable opioid analgesics of use in conjunction with a compound of the present invention include morphine, codeine, dihydrocodeine, diacetylmorphine,

0002901-2262209

bydrocodone, hydromorphone, levorphanol, oxymorphone, alfentanil, buprenorphine, butorphanol, fentanyl, sufentanyl, meperidine, methadone, nalbuphine, propoxyphene and pentazocine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred salts of these opioid analgesics include morphine sulphate, morphine hydrochloride, morphine tartrate, codeine phosphate, codeine sulphate, dihydrocodeine bitartrate, diacetylmorphine hydrochloride, hydrocodone bitartrate, hydromorphone hydrochloride, levorphanol tartrate, oxymorphone hydrochloride, alfentanil hydrochloride, buprenorphine hydrochloride, butorphanol tartrate, fentanyl citrate, meperidine hydrochloride, methadone hydrochloride, nalbuphine hydrochloride, propoxyphene hydrochloride, propoxyphene napsylate (2-naphthalenesulphonic acid (1:1) monohydrate), and pentazocine hydrochloride.

Therefore, in a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and an analgesic, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. In a further or alternative aspect of the present invention, there is provided a product comprising a compound of the present invention and an analgesic as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of pain or nociception.

It will be appreciated that for the treatment of depression or anxiety, a compound of the present invention may be used in conjunction with other antidepressant or anti-anxiety agents. Suitable classes of anti-depressant agent include norapinephrine reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α-adrenoreceptor antagonists and atypical antidepressants. Suitable norepinephrine reuptake inhibitors include tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics. Suitable examples of tertiary amine tricyclics include amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable examples of secondary amine tricyclics include amoxapine, desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable selective serotonin reuptake inhibitors include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable monoamine oxidase inhibitors include isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine and selegiline, and pharmaceutically acceptable salts thereof Suitable reversible inhibitors of monoamine oxidase include moclobemide, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors of use in the present invention include venlafaxine, and pharmaceutically acceptable salts thereof Suitable CRF antagonists include those compounds described in International Patent

GB 2412622 A 20050928

Application Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 and WO 94/13677 Suitable atypical anti-depressants include bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable classes of anti-anxiety agents include benzodiazepines and 5-HT_{1A} agonists or antagonists, especially 5-HTIA partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Suitable benzodiazepines include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, and prazepam, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable 5-HT_{1A} receptor agonists or antagonists include, in particular, the 5-HT_{1A} receptor partial agonists buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Therefore, in a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and an anti-depressant or anti-anxiety agent, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. In a further or alternative aspect of the present invention, there is provided a product comprising a compound of the present invention and an anti depressant or anti-anxiety agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of depression and/or anxiety.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of eating disorders, including obesity, bulimia nervosa and compulsive eating disorders, a compound of the present invention may be used in conjunction with other anorectic agents The present invention accordingly provides the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of eating disorders. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of eating disorders, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and an anorectic agent, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. It will be appreciated that the compound of formula I and anorectic agent may be present as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of eating disorders. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack. In a further or alternative aspect of the present invention, there is therefore provided a product comprising a compound of formula I and an anorectic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of eating disorders.

000290-22621209

In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of obesity. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of obesity, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In an alternative embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of bulimia nervosa. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of bulimia nervosa, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of compulsive eating disorders. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of compulsive eating disorders, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

In an alternative embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and an anorectic agent for the manufacture of a medicament for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human. The present invention also provides a method for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an anorectic agent, such that together they give effective relief.

Suitable anoretic agents for use in combination with a compound of the present invention include, but are not limited to, aminorex, amphechloral, amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermine, cyclexedrine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, diphemethoxidine, N-ethylamphetamine, fenbutrazate, fenfluramine, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, levophacetoperane, mazindol, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Particularly preferred anorectic agents include amphetamine and derivatives thereof such as amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clotermine, dexfenfluramine, dextroamphetamine,

0002900 22621209 0502000

diethylpropion, N-ethylamphetamine, fenfluramine, fenproporex, furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. A particularly suitable class of anorectic agent are the halogenated amphetamine derivatives, including chlorphentermine, cloforex, clortermine, dexfenfluramine, fenfluramine, picilorex and sibutramine, and pharmaceutically acceptble salts thereof. Particularly preferred halogenated amphetamine derivatives of use in combination with a compound of the present invention include fenfluramine and dexfenfluramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of obesity, the compounds of the present invention may also be used in combination with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). The present invention accordingly provides the use of a compound of formula I and an SSRI for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of obesity. The present invention also provides a method for the treatment or prevention of obesity, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of formula I and an amount of an SSRI, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of obesity comprising a compound of formula I and an SSRI, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. It will be appreciated that the compound of formula I and SSRI may be present as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use for the treatment or prevention of obesity. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack. In a further or alternative aspect of the present invention, there is therefore provided a product comprising a compound of formula I and an SSRI as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of obesity.

In an alternative embodiment of the present invention, there is provided the use of a compound of formula I and an SSRI for the manufacture of a medicament for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human. The present invention also provides a method for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, which method comprises administration to the mammal an amount of a compound of formula I and an amount of an SSRI, such that together they give effective relief. In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition for reducing the total body fat mass in an obese mammal, especially a human, comprising a compound of formula I and an SSRI, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. . Suitable selective serotonin reuptake inhibitors for use in combination with a

6021292 2 06/2000

compound of the present invention include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

As used herein "obesity" refers to a condition whereby a mammal has a Body Mass Index (BMI), which is calculated as weight per height squared (kg/m^2), of at least 25.9. Conventionally, those persons with normal weight, have a BMI of 19.9 to less than 25.9 The obesity herein may be due to any cause, whether genetic or environmental. Examples of disorders that may result in obesity or be the cause of obesity include overeating and bulimia, polycystic ovarian disease, craniopharyngioma, the Prader-Willi Syndrome, Frohlich's syndrome, Type II diabetes, GH-deficient subjects, normal variant short stature, Turner's syndrome, and other pathological conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, e.g., children with acute lymphoblastic leukemia. "Treatment" (of obesity) refers to reducing the BMI of the mammal to less than about 25.9, and maintaining that weight for at least 6 months. The treatment suitably results in a reduction in food or calorie intake by the mammal. "Prevention" (of obesity) refers to preventing obesity from occurring if the treatment is administered prior to the onset of the obese condition. Moreover, if treatment is commenced in already obese subjects, such treatment is expected to prevent, or to prevent the progression of, the medical sequelae of obesity, such as, e.g., arteriosclerosis, Type II diabetes, polycystic ovarian disease, cardiovascular diseases, osteoarthritis, dermatological disorders, hypertension, insulin resistance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and cholelithiasis. Thus, in one aspect, this invention relates to the inhibition and/or complete suppression of lipogenesis in obese mammals, i.e., the excessive accumulation of lipids in fat cells, which is one of the major features of human and animal obesity, as well as loss of total body weight. In another aspect, the invention ameliorates the conditions that are a consequence of the disease, such as preventing or arresting the progression of polycystic ovarian disease so that the patient is no longer infertile, and increasing the insulin sensitivity and/or decreasing or eliminating the need or usage of insulin in a diabetic patient, e.g., one with adult-onset diabetes or Type II diabetes

In a further embodiment of the present invention there is provided the use of a compound of formula I and a nicotine recpetor partial agonist for the treatment of chronic pain, neuropathic pain and migraine. Nicotine receptor partial agonists that can be used in such embodiments of this invention include, but are not limited to, those referred to in World Patent Applications WO 98/18798, WO 99/55680 and WO 98/35131, which were published, respectively, on May 7, 1998, November 4, 1999 and July 15, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/083,556, which was filed on April 29, 1998.

0002900 0502129 2

678

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

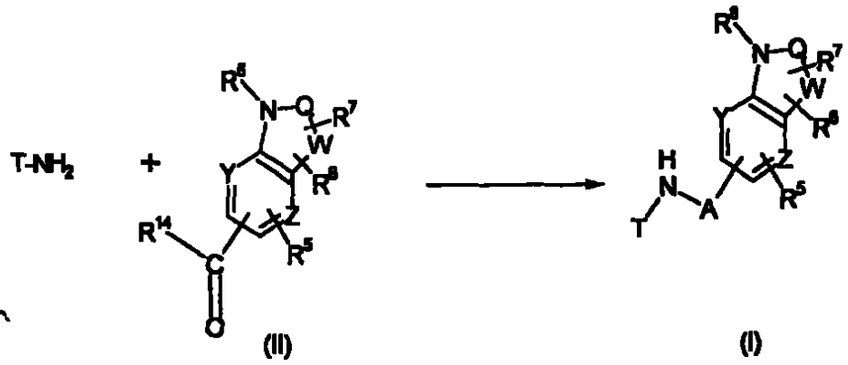
The compounds of formula I of the present invention may be prepared as described in the following reaction schemes. Unless otherwise indicated, in the reaction schemes that follow, R^1 through R^{13}, Q, Z, G, B, B^2, A, W, E, D and Y are defined as above.

000290-229212009

U:\BEU\DOCS\LA211972.PTXDA\66101! DOC / 147999 / PCT/72/43 EXD

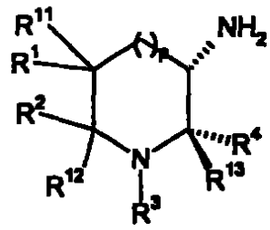
679

Scheme A-I



(II) (I)

Scheme A-I illustrates a method for preparing compounds of the formula (I) wherein A is CH_2, B is absent and G is NH by reductive amination of a compound of the formula (II) with a compound of the formula T-NH_2 wherein T-NH2 is



and R^{14} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or CF_3.

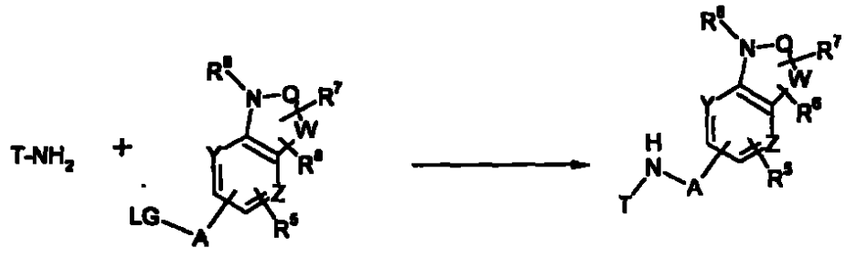
The above reaction may be carried in one vessel without isolation of the imine intermediate, or T-NH_2 and (II) may be combined in an inert solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene or benzene, either at room temperature or the reflux point of the solvent, with or without removal of the byproduct water, to form the imine, which is then reduced. The reduction can be carried out by catalytic hydrogenation, or with several hydride reagents in a reaction inert solvent. The catalytic hydrogenation may be carried out in the presence of a metal catalyst such as palladium or Raney nickel. Suitable hydride reagents include borohydrides such as sodium borohydride ($NaBH_4$), sodium cyanoborohydride ($NaBH_3CN$) and sodium triacetoxyborohydride ($NaB(OAc)_3H$), boranes, aluminum based reagents and trialkylsilanes. Suitable solvents include polar solvents such as methanol, ethanol, methylene chloride, dichloroethane, tetrahydrofuran (THF), dioxane, toluene, benzene and ethylacetate. This reaction is typically carried out at a temperature from about -78°C to about the reflux temperature of the solvent, preferably from about 0°C to about 25°C, for a period of about 5 minutes to about 48 hours, preferably from 0.5 to 16 hours.

602126922 060200

60682
680

Alternatively, the compounds of the formula (I) of this invention may be prepared as shown in the following scheme A-II.

Scheme A-II



(III) (I)

(wherein LG is a leaving group such as halo or sulfonate including tosylate, triflate or mesylate)

Referring to Scheme A-II, the compounds of the formula (I) wherein B is absent and G is NH may be prepared by a reaction of a compound of the formula (III) with a compound of the formula T-NH_2, wherein T-NH_2 is as previously defined. The compound of formula (III) is treated with T-NH_2 in the presence of a base (e.g., K_2CO_3 or Na_2CO_3) in a polar solvent (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol, THF, dioxane, dimethylformamide (DMF) or dimethylsulfoxide (DMSO)). This reaction is typically carried out at a temperature from about -78°C to about the reflux temperature of the solvent, preferably from 0°C to 25°C, for a period of about 5 minutes to about 48 hours, preferably for between 0.5 and 16 hours.

The compounds of formula (III) can be prepared by reduction of an aldehyde of the formula (II), followed by conversion of a hydroxy group of the resultant compound into a leaving group, LG (e.g., halo such as chloro, bromo, iodo or fluoro, or sulfonate including tosylate or mesylate) Reduction of the aldehyde of formula (II) can be accomplished using a variety of reducing agents in a reaction inert solvent. Suitable reducing agents/solvent systems include sodium tetrahydroborate ($NaBH_4$) in methanol or ethanol; lithium tetrahydroborate ($LiBH_4$) in THF or diethyl ether; lithium tetrahydroaluminium ($LiAlH_4$), lithium triethoxyhydroaluminium ($LiAl(OEt)_3H$), lithium *tert*-buthoxyhydroaluminium ($LiAl(OBu^t)_3H$) or aluminium trihydride (AlH_3) in THF or diethyl ether; and *iso*-buthyl aluminium hydride(*i*-$BuAlH_2$) or diisopropyl aluminum hydride (DIBAL-H) in dichloromethane, THF or *n*-hexane. This reaction is generally carried out at a temperature from about -20°C to about 25°C for a period of about 5 minutes to about 12 hours. Then, the hydroxy group of the resultant compound is converted into a leaving group LG using methods known to those skilled in the art. For example, when LG is a sulfonate such as tosylate or mesylate, the hydroxy compound is reacted with sulfonate in the presence of pyridine or

USERS\DOCS\LA21\68\LA21680.DOC / 14/7/99 / FC\8720\8.KJD

0002502 - 2262209

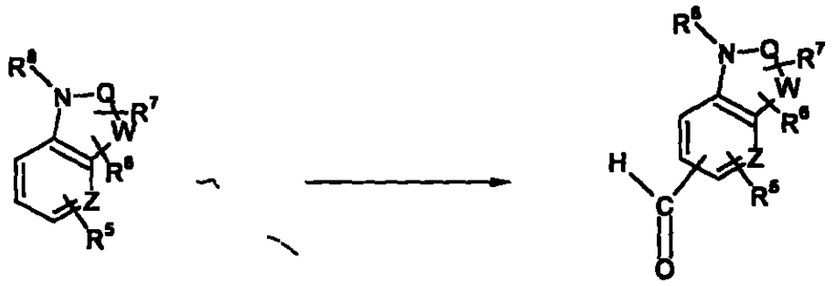
00593

681

triethylamine in dichloromethane. When LG is halo such as chloro or bromo, the hydroxy compound may be treated with SOX_2 (wherein X is Cl or Br) in the presence of pyridine.

Compounds of formula (II) can be prepared as illustrated in the following scheme B.

Scheme B



(IV) (II)

The compounds of the formula (II) may be prepared by direct or indirect formylation of a compound of the formula (IV). Any formylation methods known to those skilled in the art may be used to introduce a formyl group into a benzene ring. For example, direct formylation may be accomplished by contacting the compound of formula (IV) with a suitable formylating agent in the presence of a suitable catalyst. Suitable formylating agent/catalyst systems include dichloromethyl methyl ether/titanium (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/TiCl_4$), dichloromethyl methyl ether/aluminum chloride ($Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$), dichloromethyl methyl ether/tin (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/SnCl_4$) dichloromethyl methyl ether/boron trifluoride etherate (Cl_2CHOCH_3/BF_3-OEt), trifluoroacetic acid (CF_3CO_2H) /hexamethylenetetramine (modified Duff's conditions) and phosphoryl trichloride ($POCl_3$)/DMF (Vilsmeier's conditions). Indirect formylation may be achieved by halogenating the compound of formula (IV), displacing the halogen atom introduced with a cyano group, and then subjecting the resultant cyano substituted compound to reduction. Alternatively, the halogen may be subjected to halogen metal exchange with butyl lithium. The lithium intermediate may then be treated with dimethylformamide to afford the compound of formula (II). The halogenation as used herein may be carried out according to the procedure reported in G. A. Olah et al., J. Org Chem. 58, 3194 (1993). The displacement of the halogen atom with a cyano group may be performed according to the methods reported in D M Tschaem et al., Synth Commun. 24, 887 (1994), and K. Takagi et al., 64 Bull Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). The reduction can be performed in the presence of diisopropyl aluminiumhydride (DIBAL-H) in dichloromethane or Raney nickel in formic acid.

000260 - 220201209

682

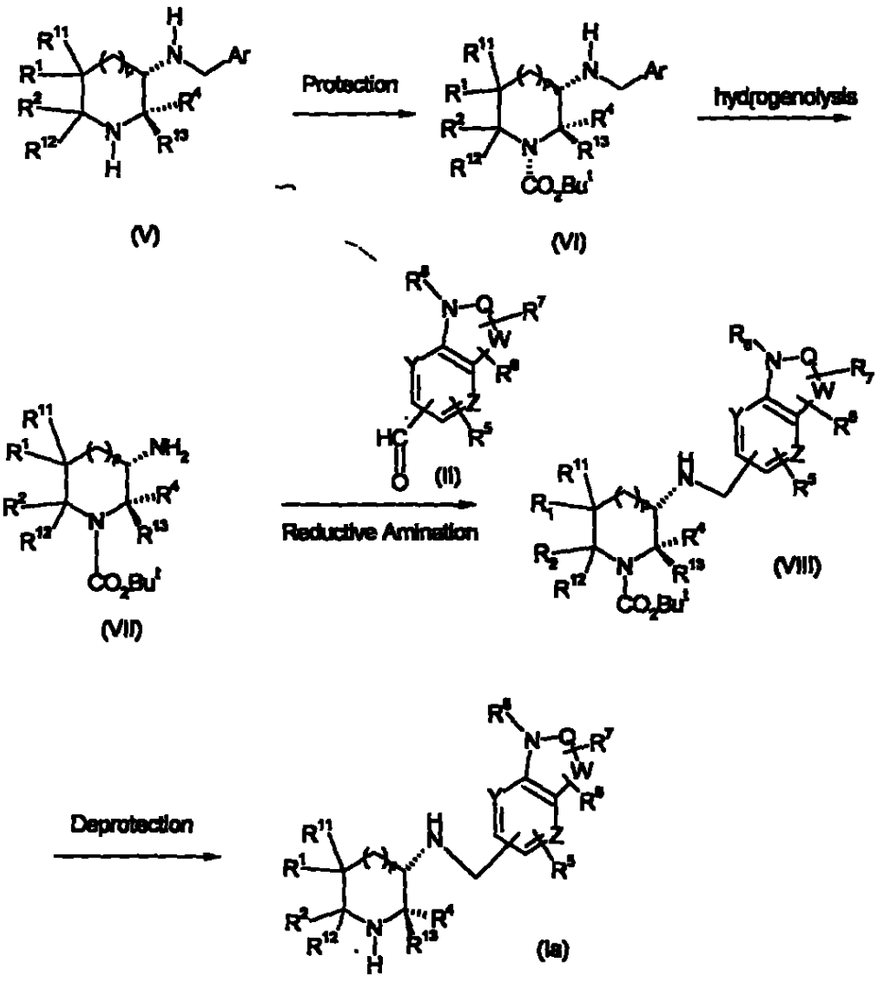
In addition, compounds of formula (II) wherein W is vinylene can be prepared by dehydrogenation of the analogous compounds of formula (II) wherein W is ethylene in a suitable solvent such as dioxane.

The starting materials of the formula (IV) either are known compounds which are commercially available, or can be prepared by known methods. For example, compounds of the formula (IV) wherein R^1 is alkyl can be prepared by *N*-alkylation of the corresponding compounds (IV) wherein R^1 is hydrogen, in the presence of a base (e.g., NaH or KH), in a suitable solvent (e.g., DMSO, DMF and THF). Compounds of the formula (IV) wherein R^2 or R^3 is other than hydrogen, can also be prepared from the corresponding compounds of the formula (IV) wherein R^2 or R^3, respectively, is hydrogen, using similar techniques as described above. Compounds of the formula (IV) can be also prepared by other methods as described in European Patent No. 385662 and C. Crestini et al., Synth. Commun. 24 2853 (1994) and G. W. Rewcastle et al., J. Med Chem. 37, 2033 (1994). Compounds of the formula (IV) wherein Q is S can be prepared by thionation of the corresponding compounds of formula (IV) wherein Q is O. Suitable thionation agents are Lawesson's reagent (Tetrahedron, 41, 5061 (1985)) and P_4S_{10} (Chem. Pharm. Bull., 10, 647 (1962)).

Alternatively, compounds of the formula (I) wherein B is absent G is NH and A is CH_2 may be prepared as shown in the following Scheme A-III.

0002902.0002000

Scheme A-III



0002900 - 22621209

5

60696
684

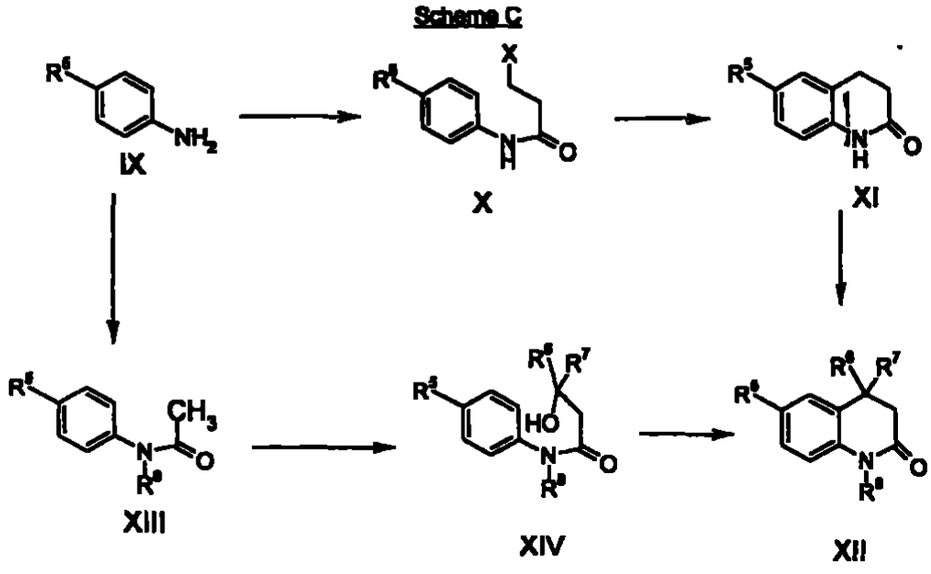
Scheme A-III illustrates the preparation of compounds of the formula (Ia) (which are compounds of the formula (I) wherein T is 2-phenylpiperidinyl).

Referring to Scheme A-III, N-protection of a compound of the formula (V) (Ar is phenyl or the like) may be carried out by treatment with $(t\text{-BuOCO})_2O$(Boc_2O) in the presence of a base such as sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) or triethylamine (Et_3N) to obtain a compound of the formula (VI). The compound of formula (VI) is subjected to hydrogenolysis to obtain a compound of the formula (VII) An alternative route for N-protection of a compound of the formula (V) may be carried out by treatment with carbobenzoxy chloride (Cbz-Cl) in the presence of a base such as sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) or triethylamine (Et_3N). The hydrogenolysis may be carried out by treatment with H_2 or ammonium formate (HCO_2NH_4) in the presence of a metal catalyst such as a palladium on charcoal (e.g., 20% palladium on charcoal) in a suitable solvent. Then, the compound of formula (VII) is subjected to the reductive amination as described in Scheme A-I to form the corresponding compound of formula (VIII), which can then be converted into a compound of the formula (Ia) by treatment with an acid catalyst such as hydrochloride (HCl) in methanol, concentrated HCl in ethylacetate or CF_3CO_2H in dichloroethane.

The compounds of formula (I), and the intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

Selected intermediates depicted as compound IV in Scheme B can be prepared by the transformations depicted in Schemes C and D.

Scheme C



0002507 22621209

Acylation of the aniline of formula IX with an acylating agent such as acetic anhydride, acetyl bromide, acetyl chloride, acetyl sulfonates, acetyl phosphates or mixed anhydrides of acetic acid and a phenyl or alkyl chloroformate affords a compound of the formula XIII. Typically, this transformation is carried out in an inert solvent or mixtures of solvents such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, benzene, THF, dioxane, water or chloroform, or any inert solvent, in the presence of a base such as a bicarbonate or carbonate or triethyl amine, at a temperature from about –50°C to about the reflux temperature of the solvent, for a period of about 15 minutes to about 24 hours. Preferably, the compound of formula XIII is formed by the reaction of acetic anhydride in methylene chloride, using triethyl amine as the base, at about 0°C for about 2 hours.

Compounds of the formula XIII wherein R^8 = H can be alkylated with a suitable electrophile chosen from methyl iodide, dimethyl sulfate and methyl triflate. This reaction is conducted in the presence of a base such as sodium or potassium t-butoxide or sodium or potassium hydride. A suitable inert solvent such as THF, ether or dimethoxyethane may be used. The reaction is conveniently carried out at a temperature from about –50°C to about ambient temperature. Preferred conditions involve using dimethylsulfate in THF in the presence of potassium t-butoxide, at a temperature from 0°C to ambient temperature, for 16 hours.

Alternatively, when R^8 is hydrogen, the compound of formula XIII can be acylated with a sulfonyl or sulfinyl halide or anhydride (e.g., methanesulfonyl chloride or bromide or anhydride, trifluoromethanesulfonyl anhydride, phenyl sulfonyl chloride, bromide or anhydride, or tosyl chloride or anhydride) after treatment of such compound with a suitable base (e.g., sodium or potassium hydride, sodium or potassium carbonate, or sodium or potassium t-butoxide), in a solvent such as DMF, THF, N-methylpyrrolidinine, dichloroethane or dichloromethane. Preferably, this reaction is carried out with methane sulfonyl chloride as the reactant, using DMF as the solvent and sodium hydride as the base.

The compound of formula XIV can be prepared from the corresponding compound of formula XIII through formation of the enolate with a suitable base such as lithium diisopropyl amide, sodium, lithium or potassium hexamethyldisilazane or potassium t-butoxide, in a solvent such as THF or dimethoxyetane, at a temperature from about –100°C to about –25°C, for a period of about 15 minutes to about 5 hours. Suitable electrophiles include acetone, acetaldehyde, benzaldehyde, formaldehyde, cyclopenanone and cyclohexanone. Preferred conditions for this transformation involve using lithium diisopropyl amide in THF at about –78°C with either acetone or acetaldehyde as the electrophile, for about 2 hours.

Formation of the compound of formula XII from the corresponding compound of formula XIV can be accomplished in an acid such as sulfuric, phosphoric, triflic, hydrofluoric or

0021922 · 062000

polyphosphoric acid, with or without an additional inert solvent, at a temperature from about 50°C to about 150°C for a period of about 5 minutes to about 2 hours. Preferred conditions involve heating the compound of formula XIV in neat polyphosphoric acid for about 15 minutes at about 100°C.

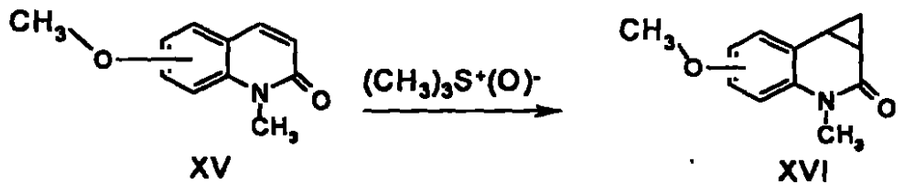
Compounds of the formula X can be formed via acylation of the aniline of formula IX with an acylating agent such as 3-chloropropionyl chloride or chloroacetyl chloride. Typically, this transformation is carried out in an inert solvent or mixtures of solvents such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, benzene, THF, dioxane, water or chloroform, or any inert solvent, in the presence of a base such as a bicarbonate, a carbonate or triethyl amine, at a temperature between about –50°C and about the reflux temperature of the solvent, for a period of about 15 minutes to about 24 hours. Preferably, the compound of formula X is formed by the reaction of 3-chloropropionyl chloride in methylene chloride/water, using sodium bicarbonate as the base, at about ambient temperature for about 16 hours. The compound of formula XI is formed by reacting the corresponding compound of formula X with a Lewis acid such as aluminum chloride, stannic chloride, stannous chloride, or titanium chloride, either neat or in an inert solvent such as methylene chloride, dichloroethane, chloroform, benzene or toluene, at a temperature from about ambient temperature to about 300°C, for a period of about 5 minutes to about 2 hours. Preferably, the compound of formula XI is formed by the reaction of the corresponding compound of formula X with aluminum chloride, neat, at about 210°C for a period of about 10 minutes.

Compounds of the formula XI wherein R^5 is hydroxy and/or R^6 is hydrogen can be converted into the corresponding compounds wherein R^5 or R^6 is, respectively, an alkoxy or alkyl group by reacting them with a suitable electrophile chosen from methyl iodide, dimethyl sulfate and methyl triflate. This reaction is conducted in the presence of a base such as sodium or potassium t-butoxide or sodium or potassium hydride. A suitable inert solvent such as THF, ether or dimethoxyethane can be used. The reaction is conveniently carried out at a temperature from about –50°C to about ambient temperature. Preferred conditions involve using methyl iodide in THF, in the presence of potassium t-butoxide, at a temperature from about 0°C to about ambient temperature, for about 16 hours.

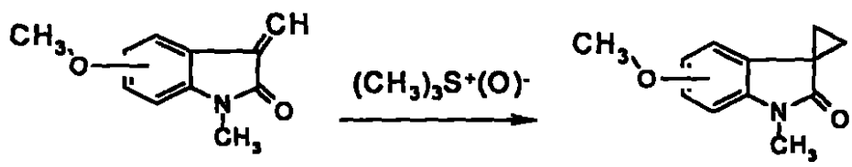
0021922.052000

00699
687

Scheme D



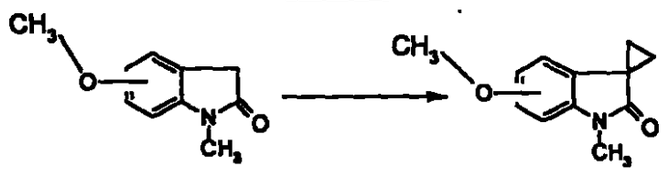
XV XVI



XVII XVIII

Compounds XVI and XVIII may be prepared as shown in Scheme D using conditions described by Bernard et al. CAN 67: 120195. The reaction may be conducted with trimethylsulfonium iodide, chloride or bromide, in a solvent such as DMSO or DMF using a base such as sodium or potassium hydride, at a temperature from about 0°C to about 200°C for about 1 hour to about 2 days. Preferred conditions involve using trimethylsulfonium chloride in DMSO with sodium hydride at a temperature of about 100°C for about 1 week. Compounds XVI and XVIII can then be transformed as above into compounds of the formula II (see Scheme B) and further transformed into compounds of the formula I (see Schemes A-I and A-III).

Scheme E



XIX XVIII

Compounds of the formula XVIII are preferably prepared directly from the corresponding compounds of formula XIX through the use of a suitable base and alkylating agent in an inert solvent. Suitable bases include but are not limited to sodium, potassium or lithium hydride, and lithium dialkylamides such as lithium diisopropyl amide, lithium hexamethyldisilazide, sodium hexamethyldisilazide or potassium hexamethyldisilazide. Suitable alkylating agents include dibromoethane, iodobromoethane, ethylene glycol

US98/00CDLA2/1/03/ALPR/XD/0699/1 DOC / 147769 / PC197243 EXD

5021292 - 062000

688

dimesylate or ditosylate, iodochloroethane and the like. Suitable inert solvents include THF, ether, dimethoxyethane and DMF. The reaction can be conducted at temperatures from about 0°C to about the reflux temeperature of the solvent. The most preferred conditions involve reaction of the substrate XIX in DMF with sodium hydride as the base and dibromoethane as the alkylating agent at about room temperature for about 4 hours.

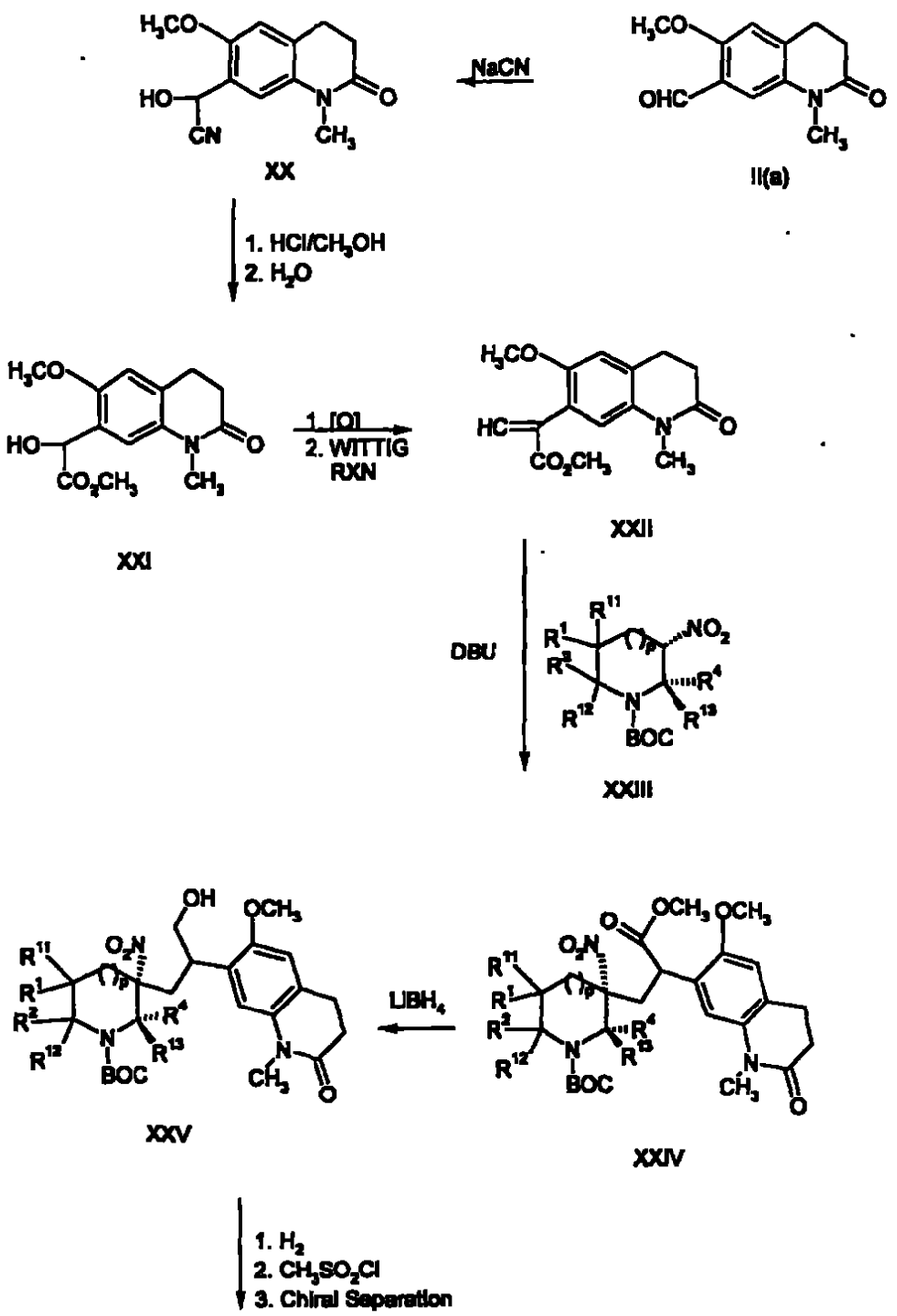
0002290 0226221209

USERS\DOCS\LA1\95RL\PCX00346901.DOC / 14788 / PC10721A[] [CD]

00701

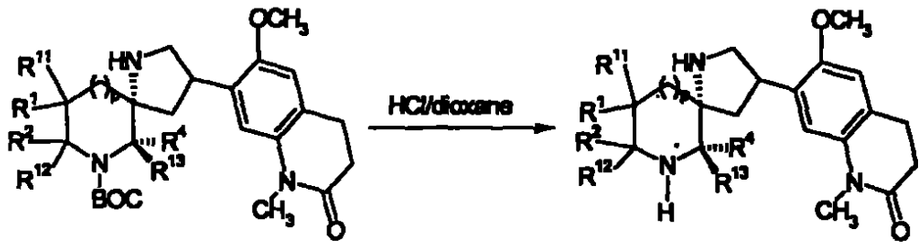
689

Scheme F



WO 00/21922 PCT/US99/23690

Scheme F (continued)



XXVI I(b)

The spirocyclic compounds outlined in Scheme F can be prepared using the following general reaction sequence. The starting aldehyde of formula II(a) is dissolved in a non-polar solvent, preferably ethyl acetate, at a temperature from about –50°C to about 50°C, preferably at about room temperature, and to this solution is added aqueous sodium bisulfite, followed by aqueous sodium cyanide (NaCN). The mixture is stirred for about 1 to about 24 hours, preferably for about 4 hours, a second portion of aqueous NaCN is added, and stirring is continued for about 18 hours. The resulting cyanohydrin of formula XX is isolated and dissolved in methanol saturated with hydrogen chloride (HCl) gas. The resulting solution is then refluxed for about 3 hours. From this solution the desired hydroxy-ester of formula XX can be isolated.

The hydroxy-ester of formula XXI can be oxidized to the corresponding keto-ester using a variety of oxidizing reagents (preferably CrO_3/H_2SO_4; Jones reagent) in a non-protic solvent, preferably acetone. The keto-acid is then reacted with methyl-triphenylphosphonium bromide using standard Wittig conditions (*n*-Bu Li/THF; about -20°C to about room temperature) to afford the unsaturated ester derivative of formula XXII. The unsaturated ester derivative of formula XXII is then mixed with the compound of formula XXIII in a non-polar solvent, preferably tetrahydrofuran (THF), and treated with a non-aqueous base, preferably 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). The reaction is then heated to reflux for about 4 to about 36 hours, preferably for about 18 hours. The resulting ester adduct of formula XXIV can then be reduced using a variety of known reducing agents, preferably $LiBH_4$, in a nonprotic ether solvent, preferably ethyl ether, to afford the nitro alcohol derivative of formula XXV.

Reduction of the nitro group can be accomplished using standard methodology, preferably hydrogenation in ethanol using a Raney nickel catalyst, and cyclization to the spirocycle can be accomplished by activation of the alcohol, preferably using methanesulfonyl

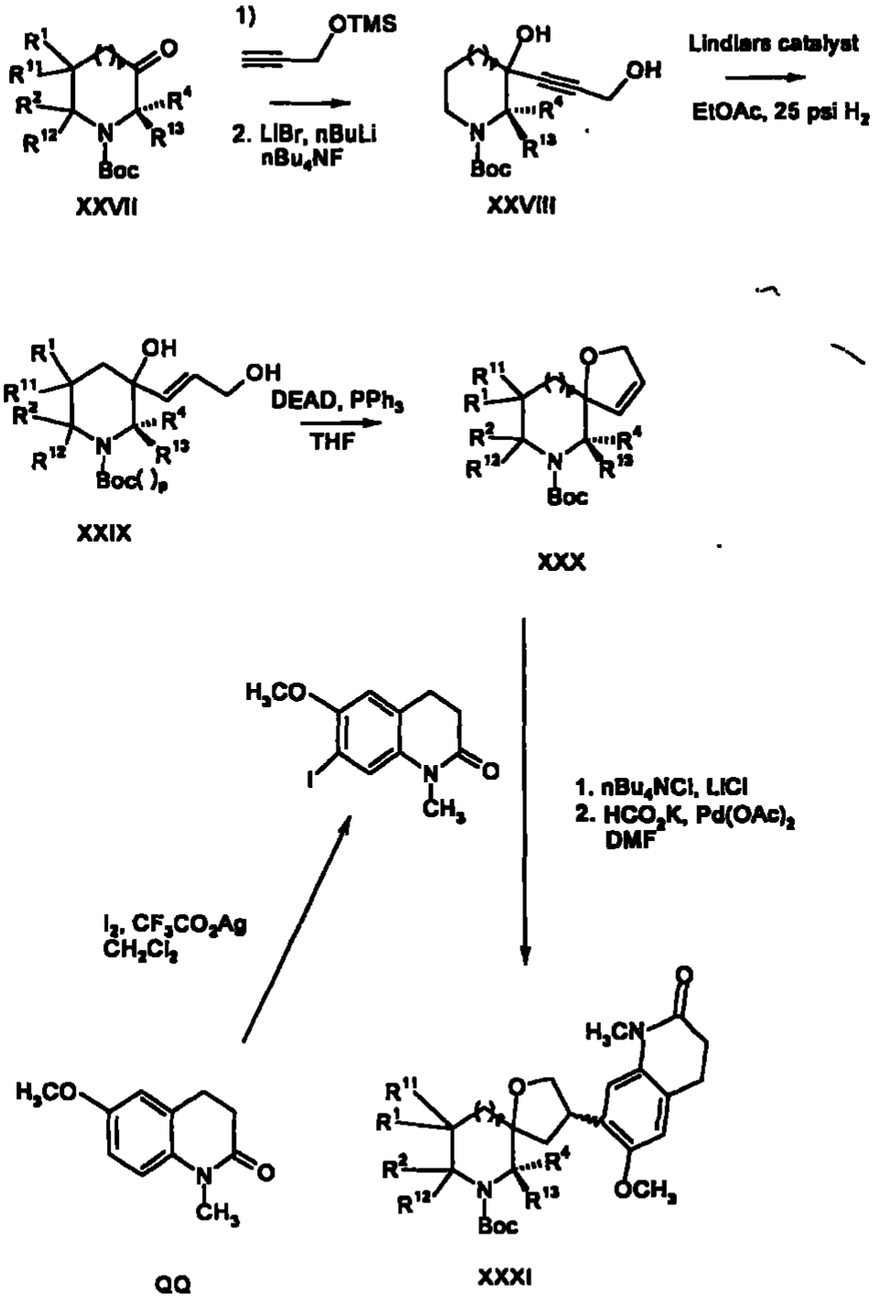
chloride in methylene chloride at about –20 to about 40°C, preferably about 5°C. Separation of the resulting enantiomers by chiral chromatography is a standard procedure known to those skilled in the art. Final removal of the nitrogen protecting group using standard conditions, preferably dioxane/HCl, affords the final product of formula I(b).

Compounds of the formula I wherein B is CH_2, A is CH and G is OCH_2 can be prepared using the method illustrated in Scheme G. Compounds of the formula QQ can be replaced with the appropriate compound of formula IV, as defined above for Scheme B to obtain compounds of the formula I having desired definitions of Q, W, Y, Z, R^5, R^6, R^7 and R^8.

0002900-22621209

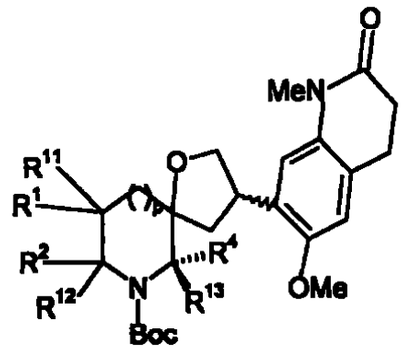
USERS/DOCS/LA1997/LP/EDU/98011 DOC / 147999 / PCT/372/91 KJD

Scheme G

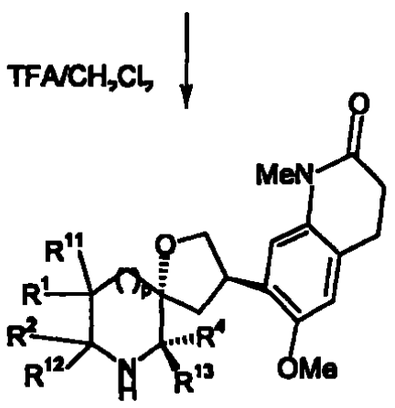


XXVII XXVIII XXIX XXX QQ XXXI

Scheme G continued



XXXI



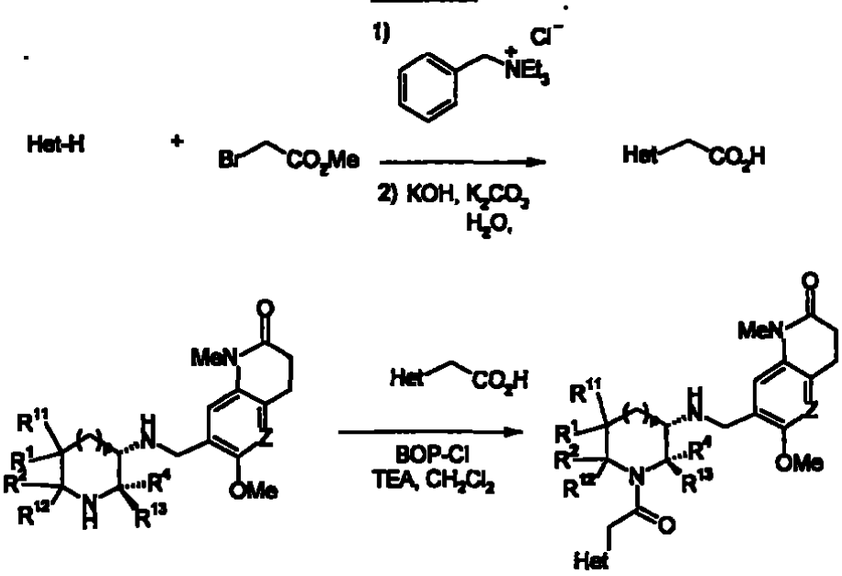
I(c)

Me = CH_3

000290-2262T209

Scheme H illustrates a method of adding a Het-CH_2-C(=O)- group, as substituent R^3, to an analogous compound of the formula I wherein R^3 is hydrogen. (Het is defined as the heterocyclic substituents on R^3 are defined above, with the proviso that Het must contain a secondary amine). Het-H is condensed with methoxy bromoacetate or ethoxy bromoacetate, in the presence of a tertiary amine hydrochloride base catalyst such as diethyl benzyl amine, pyridinium hydrochloride, or diisopropyl ethyl amine hydrochloride at a temperature of from about 0°C to about ambient temperature. The ester is hydrolyzed with a slurry of potassium carbonate in an aqueous potassium hydroxide solution at a temperature of from about 0°C to about the reflux temperature for a period of from about 16 hours to about 48 hours. The substituted acetic acid and piperidine I(d) are coupled with any standard peptide coupling agent such as Bop (benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate), Py-Brop (bromo-tris-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate) or T3P(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride), at a temperature of from about 0°C to about ambient temperature for a period of from about 1 hour to about 24 hours, to form the final product

Scheme H



I(d) I(e)

Me=CH_3, Et=CH_2CH_3

USDOCS:LA2195:LPEXDB:46901:DOC / 147969 / PC1972A1 EXCD

0002300-2262205

Scheme J illustrates the synthesis of certain compounds of the formula I wherein R_2 is alkyl.

The starting materials used in this scheme (compounds of the formula XXXII) can be prepared from commercially available alkyl vinyl ketones by reaction with nitromethane in the presence of a suitable base such as sodium or potassium alkoxide, triethylamine, diisopropylethyl amine, N-methyl morpholine, or sodium and potassium carbonate, in an organic solvent such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, methylene chloride, chloroform, toluene, THF, DMF, DMSO, ether, or ethyl acetate, at a temperature from about –78°C to about 100°C. Preferably, the reaction is carried out using nitromethane in methanol at room temperature with sodium methoxide as the base, and methyl vinyl ketone as the electrophile.

Compounds of the formula XXXIII can be prepared by using a modified Henry reaction that condenses to give substituted cyclic imines. Firstly, the ketone is protected as a ketal by use of a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, and nitric acid or a catalytic organic acid such as camphor sulfonic acid or toluene sulfonic acid, in an alcoholic solvent such as methanol, ethanol, propanol, or ethylene glycol, with a water scavenger such as trimethyl orthoformate, triethyl orthoformate, magnesium sulfate, or molecular sieves, at a temperature from about 0°C to about 75°C. Then, the nitroacetal is condensed *in situ* with an imine created by an amine source such as ammonium acetate, ammonium chloride, or ammonium formate, and an aldehyde such as one of variously substituted aromatic aldehydes, at a temperature from about 0°C to about 75°C. The acetal is then converted into the ketone by addition of a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid in water, at a temperature from about 0°C to about 75°C, which causes cyclization to occur, giving the compound XXXIII. Preferably, the nitroketone is dissolved in methanol at about room temperature with a catalytic amount of camphor sulfonic acid and trimethyl orthoformate. Ammonium formate is then added, followed by benzaldehyde. Aqueous sulfuric acid is added and stirred to give the cyclic imine XXXIII.

The resulting compound of formula XXXIII is dissolved in an alcoholic solvent such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, or t-butanol and its lithium, sodium, or potassium base and added to a solution of a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid in an alcoholic solvent with a water scavenger such as trimethyl orthoformate, triethyl orthoformate, magnesium sulfate, or molecular sieves, at a temperature from about –30°C to about 75°C. This reaction yelds the corresponding compound of formula XXXIV. Preferably, the nitroimine is dissolved in sodium methoxide in methanol and added to a 0°C solution of sulfuric acid and trimethyl orthoformate in methanol.

0021922 · 062000

696

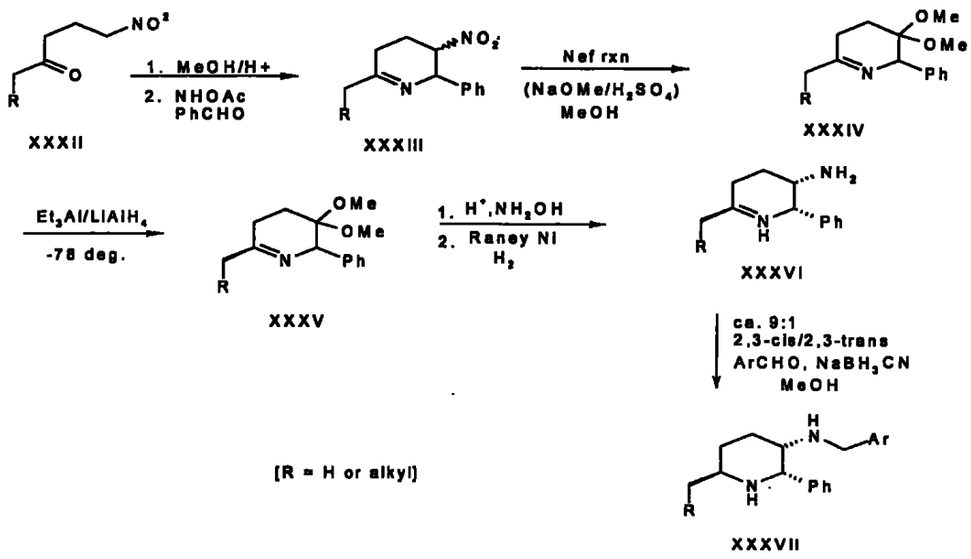
The corresponding compound of formula XXXV is created by the stereoselective reduction of the imine of formula XXXIV. The imine is reduced with a Lewis acid such as trimethylaluminum, triethylaluminum, and trichloroaluminum and a hydride source such as lithium aluminum hydride or diisobutyl aluminum hydride. Typically, this reaction is conducted in an organic solvent such as THF, ether, or glyme at a temperature from about 0°C to about –78°C. Preferably, the imine is reduced with triethylaluminum and lithium aluminum hydride in THF at about –78°C.

The compound of formula XXXV is converted into the corresponding compound of formula XXXVI by conversion of the acetal to the oxime and then reduction to give the amine. The acetal is stirred in water and an organic cosolvent such as THF with a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid, hydroxylamine, and a buffer such as ammonium acetate or ammonium chloride at a temperature from about 0°C to about 100°C. Reduction of the oxime is accomplished in an organic solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, or acetic acid, using a catalyst such as Raney-Nickel, platinum, or palladium, under a hydrogen atmosphere of about 1 to about 50 psi at a temperature from about room temperature to about 60°C. Preferably, the compound of formula XXXV and hydroxylamine hydrochloride are dissolved in water, THF, and concentrated hydrochloric acid, and then ammonium acetate is added at about room temperature. The oxime is then reduced by Raney-Nickel in ethanol under 40 psi of hydrogen at about room temperature.

The final products of formula XXXVII are made by reductive amination of the corresponding compounds of formula XXXVI using an appropriate aldehyde, acid such as acetic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, camphor sulfonic acid, or toluene sulfonic acid, and hydride source such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, or sodium triacetoxyborohydride, in an organic solvent such as methanol, ethanol, or THF at a temperature from about 0°C to about 75°C. Preferably, the compound of formula XXXVI, an appropriate aromatic aldehyde, acetic acid, and sodium cyanoborohydride are stirred in methanol at about room temperature to give desired product of formula XXXVII.

000260-226218209

Scheme J


NO2
1. MeOH/H+
2. NHOAc
PhCHO
XXXII
XXXIII
Nef rxn
(NaOMe/H2SO4)
MeOH
XXXIV
Et3Al/LiAlH4
-78 deg.
XXXV
1. H+,NH2OH
2. Raney Ni
H2
XXXVI
ca. 9:1
2,3-cis/2,3-trans
ArCHO, NaBH3CN
MeOH
XXXVII
[R = H or alkyl]

Scheme K illustrates the synthesis of certain compounds of the formula I wherein Q is SO_2 and W is ethylene.

The starting material used in this scheme (compound XXXVIII) can be prepared from commercially available 4-methoxy-2-methyl aniline by reaction with methanesulfonyl chloride (or bromide) or methanesulfonic anhydride in the presence of a suitable base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethyl amine, N-methylmorpholine, or sodium or potassium carbonate or bicarbonate, in an organic solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, ether, ethyl acetate, carbon tetrachloride or chloroform. Preferably, the reaction is carried out in methylene chloride with methansulfonyl chloride in the presence of pyridine. The resulting sulfonamide is treated with a suitable base such as sodium or potassium hydride or sodium or potassium tert-butoxide in a solvent such as DMF, N-methylpyrrolidinone, dimethyl acetamide, THF or DMSO. The resulting salt is reacted with methyl iodide or dimethyl sulfate to form the compound of formula XXXVIII. Preferably, the reaction is conducted in DMF at ambient temperature using methyl iodide, with sodium hydride as the base. Reaction of the compound of fromula XXXVIII in carbon tetrachloride or dichloroethane with N-bromosuccinimide or dibromodimethyl hydantoin, dibromodiphenyl hydantoin or elemental bromine, with or without irradiation by a flood light, at a temperature near the reflux point of the solvent, yelds the bromide of formula XXXIX. Preferably, the reaction is conducted in carbon tetrachloride with N-bromosuccinimide, under reflux, in the presence of high intensity visible light.

The bromide of formula XXXIX is then cyclized to form the sultam of formula XL as follows. Formation of an anion with a base such as sodium or potassium hydride or sodium or potassium tert-butoxide in a solvent such as DMF, N-methylpyrrolidinone, dimethyl acetamide, THF or DMSO produces an intermediate sultam that has a structure identical to that of compound XL except that the aldehyde of compound XL is replaced with a hydrogen atom. Direct or indirect formylation of such intermediate sultam yields the compound of formula XL. Any of a variety of formylation methods known to those skilled in the art may be used to introduce a formyl group onto the benzene ring. For example, direct formylation may be accomplished by contacting the compound of formula with a suitable formylating agent in the presence of a suitable catalyst. Suitable formylating agents/catalyst systems include dichloromethyl methyl ether/titanium (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/TiCl_4$), dichloromethyl methyl ether/aluminum chloride ($Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$), dichloromethyl methyl ether/tin (IV) chloride ($Cl_2CHOCH_3/SnCl_4$), dichloromethyl methyl ether/boron trifluoride etherate (Cl_2CHOCH_3/BF_3-OEt), trifluoroacetic acid (CF_3CO_2H)/hexamethylenetetramine (modified Duff's conditions) and phosphoryl trichloride ($POCl_3$)/DMF (Vilsmeier's conditions).

0002900-22621205

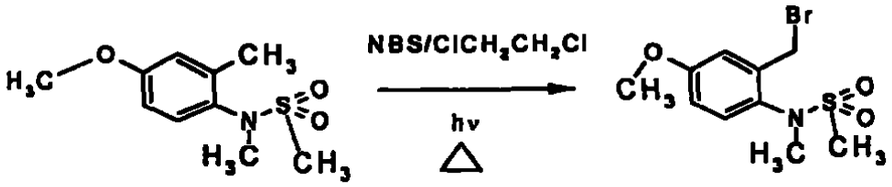
699

Indirect formylation may be achieved by halogenating the intermediate sultam referred to above, displacing the halogen atom with a cyano group, and then subjecting the resultant cyano-substituted compound to reduction. Alternatively, the halogen can be subjected to halogen metal exchange with butyl lithium. The lithium intermediate can then be treated with dimethylformamide to afford II. The halogenation can be carried out according to the procedure reported by G. A. Olah et. al., J. Org Chem. 58, 3194 (1993). The displacement of the halogen atom with a cyano group may be performed according to the methods reported by D. M. Tschaen et. al., Synth Commun. 24, 887 (1994) and by K. Takagi et. al., 64 Bull Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). The reduction can be performed in the presence of diisopropyl aluminiumhydride (DIBAL-H) in dichloromethane or Raney nickel in formic acid. The aldehyde of formula XL is then coupled to the appropriate compound of formula T-NH_2, which is defined as above for Scheme A-I except that R^3 is BOC, as described in Schemes A-I through A-III.

000250 '229210209

USERS/DOCS/LA1/932/PD932699.1 DOC / 1479/99 / PC1/92/242 1000

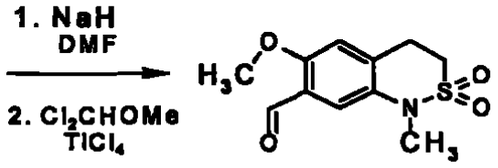
Scheme K



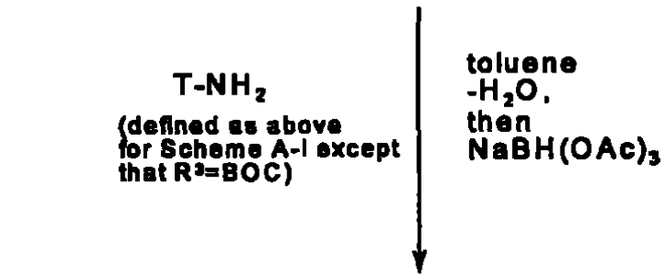
(available in two steps from 4-methoxy-2-methyl aniline)

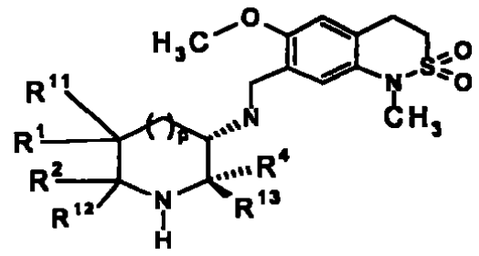
XXXVIII

XXXIX



XL





I(d)

0002590 · 09220200

Scheme L illustrates a method of preparing compounds of the formula I wherein R^3 is benzyl and wherein R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, from a ring.

The starting materials for Scheme L can be prepared from 2-bromo-3-hydroxypyridine, or, in a similar fashion, from 2-iodo-3-hydroxypyridine. The reaction may be conducted using either of these starting materials and a nucleophile such as phenyl (or substituted phenyl) boronic acid or another aryl substituted boronic ester or phenylalkyl borane and/or an aryl (or substituted aryl) stannane such as phenyl tri-n-butylstannane or phenyltrimethylstannane. A palladium catalyst is usually employed. It can be either a palladium (0) source with a variety of phosphine ligands, including but not limited to palladium tetrakistriphenyl phosphine, or a non-phosphine source such as palladium dibenzylidene acetone (dba) or a palladium (II) source such as palladium acetate or palladium dichloride bis triphenylphosphine. The reaction can be carried out in a variety of solvents or mixtures of solvents such as ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, or DMF and water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent in the presence of a suitable base such as sodium or potassium carbonate or bicarbonate. Preferably, 2-bromo-3-hydroxypyridine and phenylboronic acid, with palladium tetrakistriphenyl phosphine as the catalyst, in a mixture of benzene water and sodium carbonate, are used.

The product from this step (compound XLII) is alkylated with benzyl bromide, chloride, mesylate, triflate or iodide or a substituted benzyl bromide in one of a variety of solvents such as acetonitrile, ethanol, methanol or water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent. The product of this reaction is a pyridine salt. The most preferred conditions involve the use of acetonitrile at reflux with benzyl bromide to form a pyridinium bromide. The resulting salt of formula XLIII can be converted into a betaine with a suitable base, either as a separate step or *in situ* via the following reaction. Typically, the pyridium salt is treated with amberlite or another type of basic ion exchange resin or triethyl amine, diisopropylethyl amine, sodium hydroxide, sodium carbonate or bicarbonate at about ambient temperature. The most preferred conditions involve using amberlite, a strongly basic ion exchange resin. The betaine is then reacted with a vinyl sulfone such as phenyl vinyl sulfone or substituted phenyl vinyl sulfone in an inert solvent such as ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, or DMF, at about the reflux point of the solvent. Typically, a radical inhibitor such as hydroquinone or a related inhibitor is added to prevent radical polymerization of the vinyl sulfone. Most preferably, phenyl vinylsulfone in refluxing toluene with hydroquinone is used.

0002902621209

00714

702

The resulting product, an enone, contains a carbon-carbon double bond, which can be reduced under 1-110 psi of hydrogen pressure using a suitable catalyst such as palladium on carbon, palladium hydroxide, platinum oxide or platinum on carbon. This reaction may be carried out in a solvent such as methanol, ethanol or water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent. Alternatively, the reaction can be conducted using ammonium formate or another formate salt as the source of hydrogen. Preferably, ammonium formate in methanol at reflux is used. The resulting ketone is converted into an oxime ether or an oxime using hydroxylamine methyl ether or, alternatively, ethyl or benzyl ether as well as hydroxyl amine itself. The reaction is carried out in a solvent or mixture of solvents selected from ethyl acetate, methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, THF, DMF, methanol, ethanol and water, or mixtures thereof, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent, with a suitable buffer such as sodium or potassium acetate. The most preferred conditions involve using a refluxing mixture of methylene chloride, methanol and water with hydroxylamine methyl ether and sodium acetate. The resulting oxime methyl ether can be selectively reduced with a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxy borohydride or triethyl silane in a solvent under acidic conditions. Suitable solvents include acetic formic and trifluoroacetic acid. This reaction is usually run at about ambient temperature. Most preferably, sodium cyanoborohydride in acetic acid is used.

Reduction of the hydroxylamine ether can be combined with removal of the phenylsulfone functionality The reducing agent is typically sodium, lithium or potassium metal, or sodium amalgam, aluminum amalgam or samarium diiodide. The reaction can be conducted in a solvent or a mixture of solvents selected from liquid ammonia, ethanol, methanol, toluene, THF, t-butanol and similar solvents. The reaction is usually conducted at a temperature from about –33°C to about ambient temperature or about the reflux point of the solvent. The most preferred conditions involve using sodium metal in liquid ammonia/THF at reflux. Removal of the N-benzyl protecting group can be accomplished under 1-110 psi of hydrogen pressure using a suitable catalyst such as palladium on carbon or palladium hydroxide. This reaction can be carried out in a solvent such as methanol, ethanol or water, at a temperature from about ambient temperature to about the reflux point of the solvent. Alternatively, this reaction can be conducted using ammonium formate or another formate salt as the source of hydrogen. Preferably, ammonium formate in methanol is used, with palladium hydroxide on carbon as the catalyst and the reaction is conducted at the reflux point of the solvent. In the final step, the aldehyde of formula XL is coupled to the diazabicyclo[3.2.1]octane of formula XLVII under the conditions described above for schemes A-I – A-III.

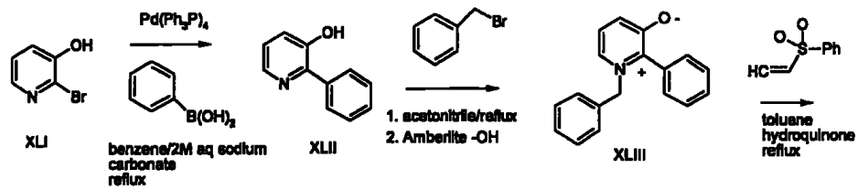
US02SDOCSNLA21952LPUS00000001 DOC / 147999 / PC19720-2 XXD

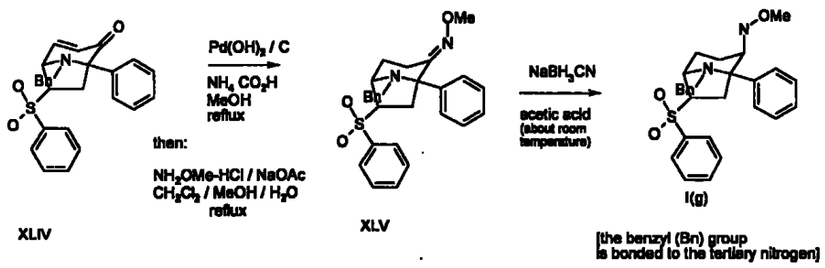
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

000290 22627209

203

Scheme I



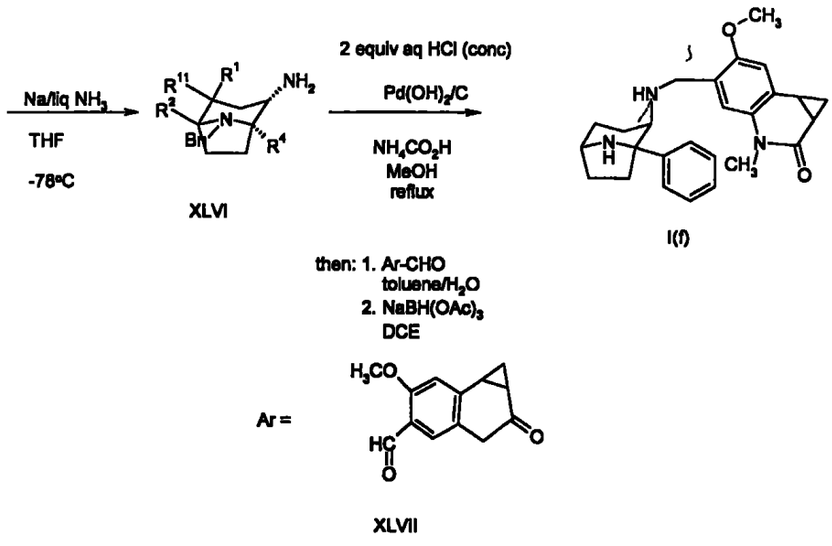


USBAIDOCS 01A21453LPEXDJ\$6601! DOC / 147689 / PC1072303 EXD

00715

704

Scheme L (continued)



XLVI

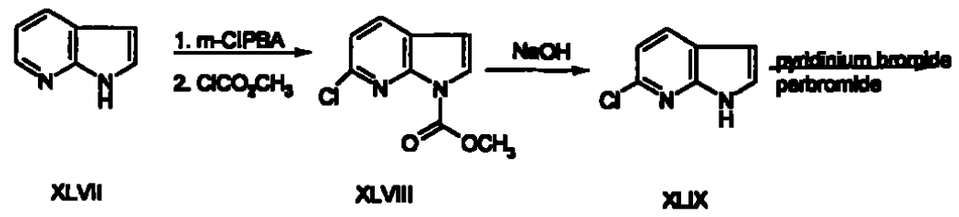
I(f)

XLVII

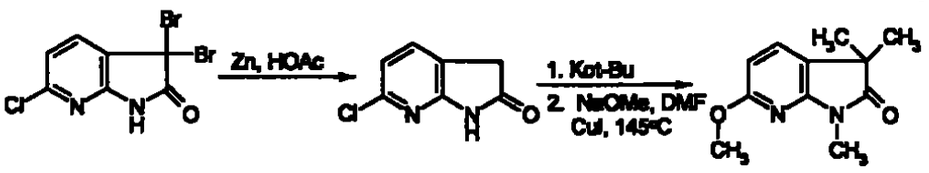
00717

705

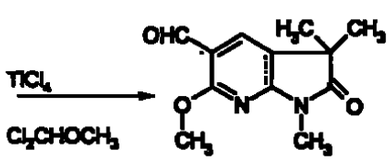
SCHEME M



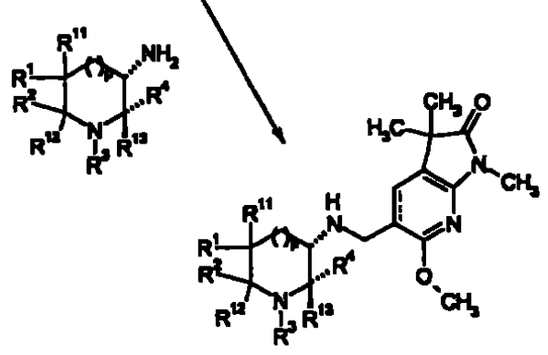
XLVII XLVIII XLIX



L LI LII



LIII



I(h)

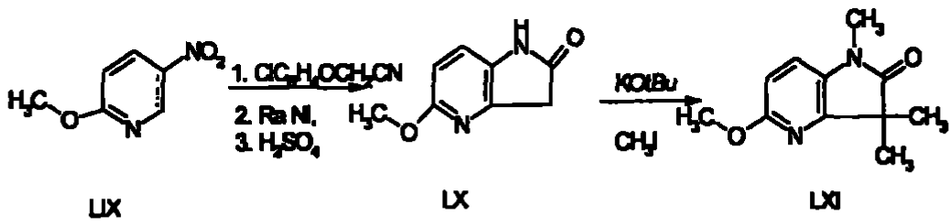
0021292 - 062000

Referring to Scheme M, 7-azaindole (formula XLVII) (Aldrich) is treated with 1.4 equivalents of m-chloroperbenzoic acid in dichloroethane at about ambient temperature for a period of about 4 hours. The product from the foregoing reaction is isolated and dissolved in THF and treated with 1 equivalent of hexamethyldisilane and 2.5 equivalents of methylchloroformate at about ambuient temperature for about 16 hours. This reaction yeilds the chlorinated compound having formula XLVIII. Sodium hydroxide hydrolysis in methanol/water at about ambient temperature, for about 2 hours yeilds 6-chloro-7-azaindole (formula XLIX). Sequential treatment of this intermediate with pyridininium bromide perbromide in t-butanol (t-BuOH) at about ambient temperature for about 16 hours, followed by treatment with Zn in acetic acid (HOAc) at about ambient temperature for about 20 minutes affords 6-chloro-7-azaoxindol-2-one (compound LI). The compound of formula LI is then permethylated using methyl iodide/potassium t-butoxide at about ambient temperature for about 18 hours and then converted to the 6-methoxy derivative of formula LII using sodium methoxide (NaOMe) in DMF and a copper (I) iodide (CuI) catylist at about 145°C, for about 6 hours. The resulting aldehyde of formula LIII can then be formed by reacting the compound of formula LII with titanium tetrachloride ($TiCl_4$)/α,α-dichloromethyl methyl ether at about ambient temperture for about 16 hours. Standard reductive amination conditions to couple the compound of formula LIII to the apprporiate compound of formula T-NH_2 will yeild the desired final product of formula I(h).

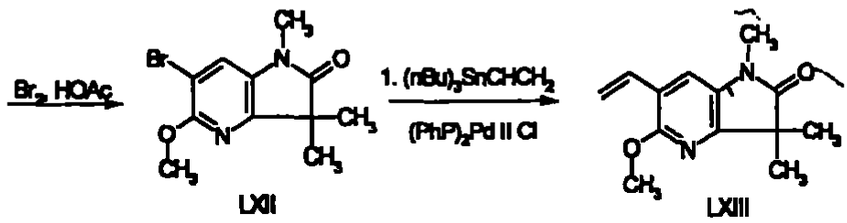
6021292 2.062000

707

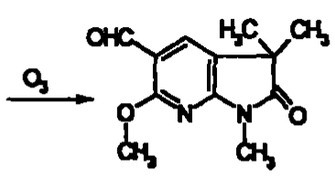
SCHEME N



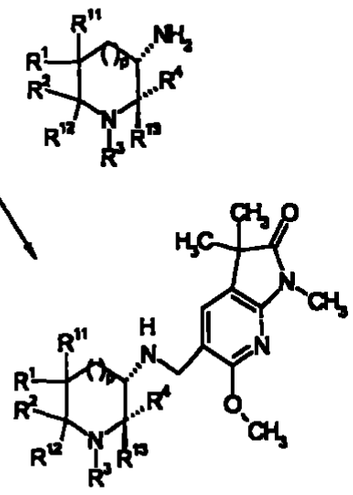
LIX LX LXI



LXII LXIII



LXIV



I(j)

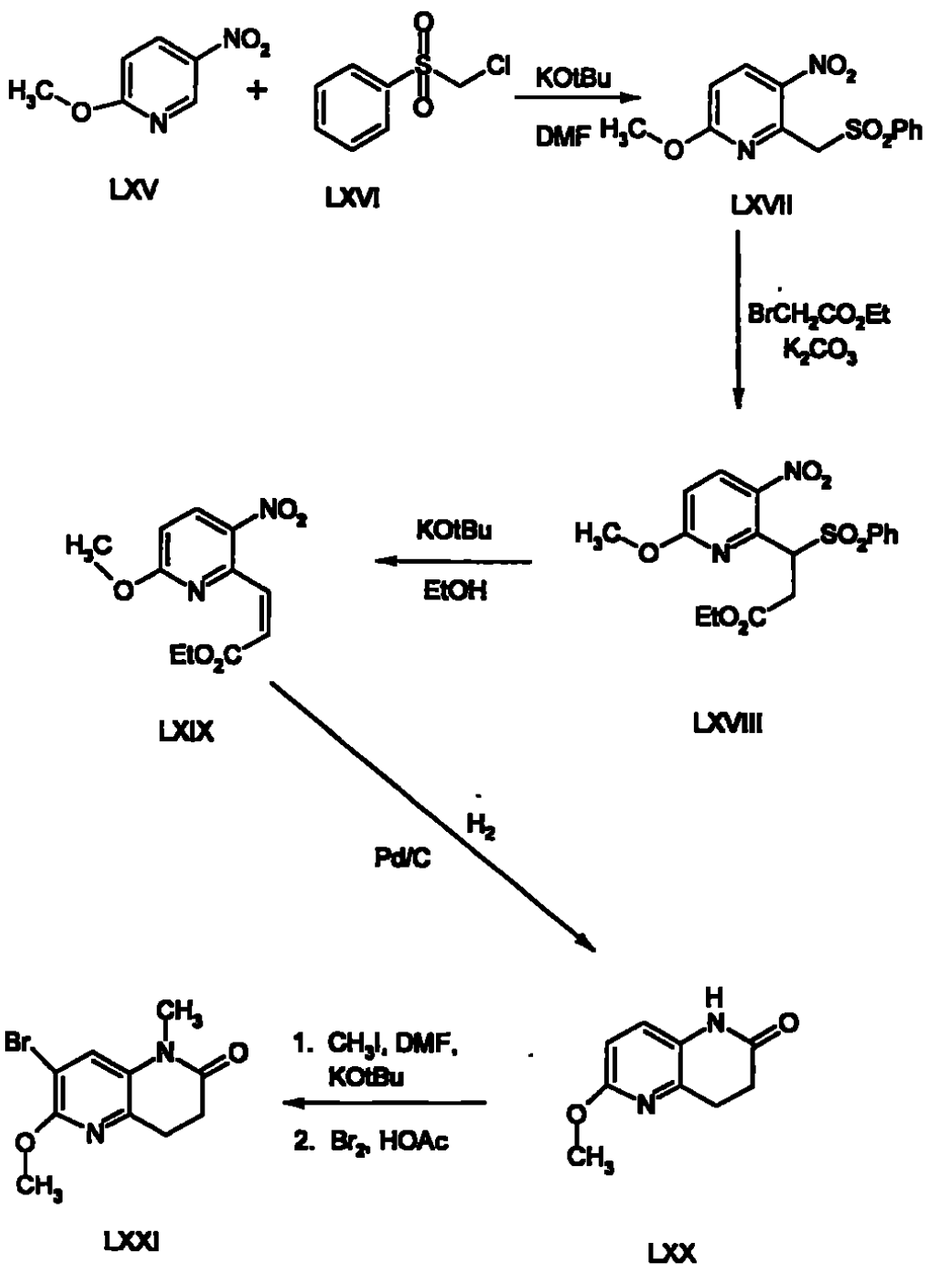
USERS\DOCSNLA\21955NLPR\3704889\1 DOC / 14/7/99 / FC1073/2 EXD

0002129222 - 060200

Referring to Scheme N, the 4-aza-5-methoxy-oxindole intermediate (LX) can be prepared according to the literature (See Robinson et al., *J. Het. Chem.*, 1996, 33, 287-293). It is permethylated using methyl iodide/potassium t-butoxide at about ambient temperature for about 16 hours, and then brominated (using liquid bromine (Br_2) and acetic acid) at about 60°C for about 1 hour). Vinylation of the compound of formula LXII is accomplished using tri-n-butyl-vinyl tin, hexamethylphosphoramide (HMPA), and a $(Ph_3P)_2PdCl_2$ catalyst at about 85°C for about 14 hours. Ozonolysis of the vinyl group in methylene chloride for about 5 minutes afforded the aldehyde derivative of formula LXIV. The desired final product of formula I(j) is formed using standard reductive amination conditions with the appropriate compound of formula T-NH_2, as described above for Schemes A-I – A-III.

60212922 - 062000

Scheme O

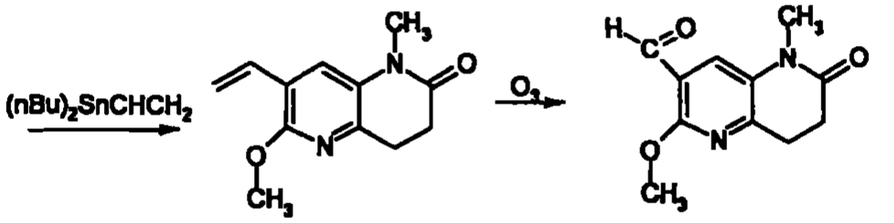


6021292 052000

00722

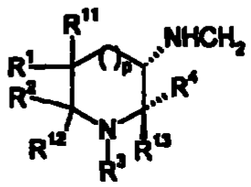
710

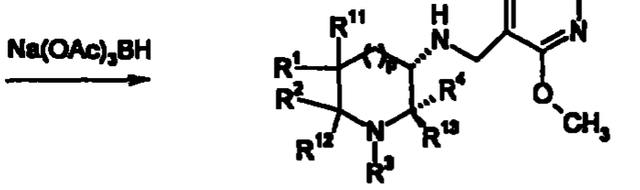
Scheme O continued



LXXII LXXIII

+





I(k)

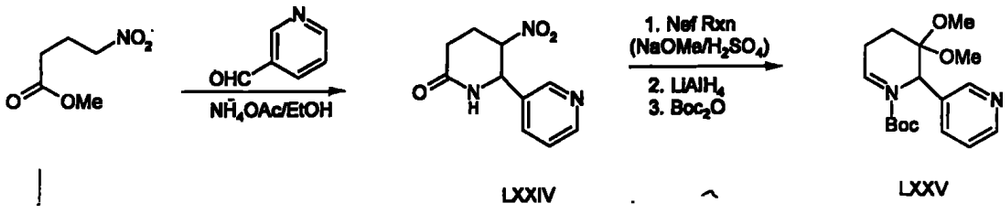
0002129222 - 052000

Referring to Scheme O, 2-methoxy-5-nitropyridine (formula LXV) is converted into the phenyl sulfone derivative having formula LXVII by reacting it with potassium t-butoxide in DMF at about ambient temperature for about 16 hours. The latter compound is then alkylated with ethyl bromoacetate in DMF, in the presence of potassium carbonate (K_2CO_3) at about 45°C for about 2 hours. Hydrogenation (using hydrogen gas at about 40 psi, a palladium on carbon catalyst and an ethanol solvent) for about 18 hours affords the ring cyclized product of formula LXX. The compound of formula LXX isthen reacted with methyl iodide at about 0°C in DMF for about from 1 to about 4 hours, in the presence of an organic bas, preferably potassium t-butoxide. After the reactants are mixed at about 0°C, the reaction mixture is allowed to warm to ambient temperature. Bromination of the resulting intermediate using liquid bromine and acetic acid at about 60°C, for about 1 hour, yelds the compound of formula LXXI. Vinylation to produce the compound of formula LXXII can then be accomplished using tri-n-butyl-vinyl tin, HMPA, and a $(Ph_3P)_2PdCl_2$ catalyst at about 65°C for about 14 hours. Ozonolysis of the vinyl group in methylene chloride for about 5 minutes affords the aldehyde derivative of formula LXXIII. The desired final product of formula I(k) is formed using standard reductive amination conditions with the appropriate compound of formula $T\text{-}NH_2$, as described above for Schemes A-I – A-III.

0021922 .062000

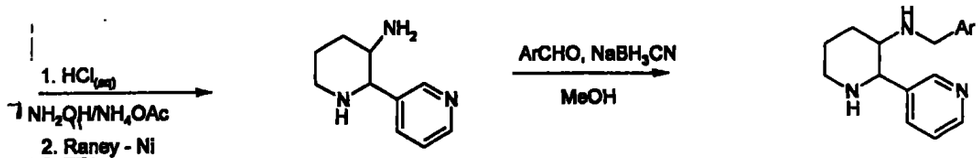
712

Scheme P



LXXIV

LXXV



LXXVI

LXXVII

LIBRA/2 DOCTRLA1192LPLIX2M4801 DOC / 147989 / PC1975AR 3300

602129220 062000

0274

The preparation of other compounds of the formula I not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

The compounds of formula I, and the intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

The compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be administered to mammals via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous, intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, intranasal or topical routes. In general, these compounds are most desirably administered in doses ranging from about 0.01 to about 1500 mg per day, in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 0.5 mg to about 500 mg per kg of body weight per day is most desirably employed. Nevertheless, variations may occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such higher dose levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of this invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the

0021292 "052000

60726

714

therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the compounds of the present invention topically when treating inflammatory conditions of the skin and this may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The activity of the compounds of the present invention as substance P antagonists is determined by their ability to inhibit the binding of substance P at its receptor sites in IM-9 cells employing radioactive ligands. The substance P antagonist activity of the compounds described herein is evaluated by using the standard assay procedure described by D. G. Payan et al., as reported in the The Journal of Immunology, 133, 3260 (1984). This method essentially involves determining the concentration of the individual compound required to reduce by 50% the amount of radiolabelled substance P ligands at their receptor sites in said isolated cow tissues or IM-9 cells, thereby affording characteristic IC_{50} values for each compound tested. More specifically, inhibition of [^{3}H]SP binding to human IM-9 cells by compounds are determined in assay buffer (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 1 mM $MnCl_2$, 0.02 % bovine serum albumin, bacitracin (40 µg/ml),

0021292 0620000

00727

715

leupeptin (4 µg/ml), chymostatin (2 µg/ml) and phosphoramidon (30 µg/ml)). The reaction is initiated by the addition of cells to assay buffer containing 0.56 nM [^{3}H]SP and various concentrations of compounds (total volume 0.5 ml) and allowed to incubate for 120 min at 4 °C. Incubation is terminated by filtration onto GF/B filters (presoaked in 0.1 % polyethylenamine for 2 hours). Nonspecific binding is defined as the radioactivity remaining in the presence of 1 µM SP. The filters are placed into tubes and counted using liquid scintillation counter.

All of the title compounds of the examples were tested and at least one stereoisomer of each such compound exhibited a binding affinity, measured as K_i, of at least 600 nM.

The activity of the compounds of this invention against generalized anxiety disorder can be determined by inhibition of GR73632-induced tapping test in gerbils. More specifically, gerbils are lightly anesthetized with ether and the skull surface is exposed. GR73632 or vehicle (PBS, 5 µl) are administered directly into the lateral ventricles via a 25 gauge needle inserted 4.5 mm below bregma (preceded by pretreatment with an antagonist, 0.1-32.0 mg/kg, s.c. or p.o.). Following injection, gerbils are placed in 1 L beaker individually and monitored for repetitive hind paw tapping. Some compounds prepared in the following Examples were tested in accordance with these testing methods. As a result, it was found that the compounds of the present inventions have good antagonist activity toward substance P, particularly good activity against CNS disorders with decreased side effects.

The present invention is illustrated by the following examples. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific details of these examples. Melting points are uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance spectra (^{1}H NMR) and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra were measured for solutions in deuterochloroform ($CDCl_3$) or in CD_3OD or CD_3SOCD_3 and peak positions are expressed in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (TMS). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Preparation 1

6-Hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline

P-aminophenol [0.5 gm (4.58 mmol)] was dissolved in 30 ml of each methylene chloride and saturated aqueous bicarbonate solution and it was stirred for 5 min at ambient temperature. 3-chloropropionyl chloride [0.49 ml (5.04 mmol.)] was added over 10 min. and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours. A large amount of precipitate was observed. The solids were filtered and dried to afford 0.82 gm (90 %) of an off white solid. MS APCI m/e 200 (p+1)

Combine 0.82 gm (4.1 mmol.) and 1.6 gm (12.3 mmol.) aluminum chloride as a mixture of solids. The mixture was then heated in an oil bath at 210°C for 10 min or until the

WO 00/20022 PCT/US99/21209

716

gas evolution ceases. The reaction mixture was then allowed to cool to ambient temperature and then quenched in ice/water mixture. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate which was separated, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to a light brown solid 0.58 gm (87 %) MS APCI m/e 164 (p+1)

Preparation 2

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline

A solution of 0.58 gm (3.58 mmol.) 6-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline was prepared in 10 ml acetone followed by the addition of 1.46 gm (10.58 mmol) potassium carbonate and 0.51 ml (5.36 mmol.) dimethyl sulfate. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours and then evaporated in vacuo. The residue was partitioned between saturated aqueous bicarbonate solution and methylene chloride. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 96/4 methylene chloride/methanol to afford 0.53 gm (85 %) of the desired product as a white solid. MS APCI m/e 178 (p+1)

Preparation 3

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

A mixture of 0.29 gm (2.19 mmol) aluminum chloride in 5 ml of methylene chloride was prepared under nitrogen gas N_2 and stirred for 15 minutes and then cooled to 0°C. The mixture was treated with 0.2 gm (1.13 mmol) 6-Methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one in 5 ml of methylene chloride. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then cooled to – 5°C. α,α-dichloromethyl methyl ether 0.28 ml (3.07 mmol) was added over a 5 minutes. period and the green reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 6 hours. The reaction mixture was diluted with 2N HCl and extracted with methylene chloride (4 X 10 ml). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield an off white solid. The crude product was chromatographically purified on silica gel, eluting with 7/3 ethyl acetate / hexane. There was obtained 125 mg (54 %) of an off white solid. MS APCI m/e 206 (p+1)

Example 1

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a flame dried round bottom flask fitted with Dean-Stark trap, condenser and nitrogen atmosphere was placed: 66 mg (0.37 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 77 mg (0.37 mmole) 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde in 15 ml of toluene containing 3Å molecular sieves. The reaction mixture was heated under reflux for 6 hours and monitored by mass spectrum analysis for the presence of the imine intermediate. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in approximately 15 ml of

0002902 02142000

00729 717

dichloroethane and was treated with 102 mg (0.48 mmol.) sodium triacetoxybrohydride and then stirred for 16 hours under nitrogen at ambient temperature. The reaction mixture was then washed with aqueous saturated sodium bicarbonate solution, washed with brine and then dried and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with 95/5 $CHCl_3$/MeOH containing 3 drops of concentrated NH_4OH solution. There was obtained 100 mg of the free base (75 %) which was converted to the above named product as the hydrochloride in the following manner. Treatment of methanol with 3 equivalents (53 µl, 0.82 mmol) acetyl chloride afforded a methanolic hydrochloric acid (HCl) solution, which was stirred for 10 minutes. The free base was added in methanol and the mixture was again stirred for 10 minutes and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in the minimum amount of methanol and treated with ether until a cloudy precipitate form. Upon standing the di-HCl salt was obtained in 46 % overall yield (75 mg). Mp 233-235°C MS, APCI m/e 366 (p+1).

0002 0'2621209

Preparation 4

1-Ethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (preparation 3) 60 mg (0.293 mmol) was dissolved in 5 ml of anhydrous THF and the solution was cooled to 0°C. The reaction mixture was treated with 33 mg (0.293 mmol) of potassium t-butoxide whereupon it became yellow in color. After stirring for 30 minutes, the mixture was treated with 23 µl (0.293 mmol) ethyl iodide and slowly warmed to room temperature while stirring for 16 hours (h). The reaction mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to an oil. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 6/4 ethyl acetate / hexane to afford 34 mg (40 %) as a white solid. MS APCI m/e 234 (p+1)

Preparation 5

1-Methyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde 30 mg (0.146 mmol) was dissolved in 5 ml of anhydrous THF and the solution was cooled to 0°C. The reaction mixture was treated with 16 mg (0.146 mmol) of potassium t-butoxide whereupon it became yellow in color. After stirring for 30 minutes, the mixture was treated with 14 µl (0.146 mmol) dimethylsulfate and slowly warmed to room temperature while stirring for 16 hours. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and

concentrated to an oil. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 6/4 ethyl acetate/hexane to afford 16 mg (50 %) as a white solid. MS APCI m/e 220 (p+1)

Example 2

1-Ethyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a 50 ml round bottom flask fitted with a Dean Stark water separator, condenser and nitrogen cap was placed 0.027 gm (0.151 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 0.033 gm (0.151 mmole) 1-Ethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (preparation 5) in 10 ml of toluene containing 3A molecular sieves. The reaction mixture was heated for 18 hours under reflux. The solution was then allowed to cool to room temperature and then evaporated in vacuo. The residue was taken up in 25 ml of dichloroethane and treated with 0.048 gm (0.229 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the solution was stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction was then partitioned between saturated aqueous bicarbonate solution and dichloromethane The organic phase was washed with saturated brine and then dried over sodium sulfate before evaporation in vacuo. The crude product was chromatographed on silica gel eluting with 95 $CHCl_3$, 4 MeOH, 1 NH_4OH. The resulting oil was taken up in methanol which had previously been treated with 17.5 µl of acetyl chloride. The solution was evaporated in vacuo and the dihydrochloride salt of the desired product was obtained by recrystallization from methanol – ether; 33 mg (47 %). Mp 253 – 255°C; MS, APCI m/e 394 (p+1).

Preparation 6

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was placed 67 mg (2.17 mmol) of 60% sodium hydride in mineral oil and 15 ml of dimethylformamide (DMF). The mixture was cooled to 0°C and was treated with 350 mg (1.97 mmol) of 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (Preparation 2) in the minimum amount of DMF. The reaction mixture was stirred for 0.5 hours at 0°C and was then treated with 226 mg (1.97 mmol) mesyl chloride. The mixture was slowly allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was quenched by the addition of 30 ml of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the mixture was extracted with methylene chloride (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude oil was purified by silica gel chromatography eluting with 1/1 ethyl acetate / hexane to afford a light yellow oil in 35 % yield (177 mg). Mass spectrum APCI m/e 256 (p+1).

000290 - 2621209

719

Preparation 7

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 180 mg (1.35 mmol) aluminum chloride and 10 ml of methylene chloride. The mixture was stirred at ambient temperature for 0.25 hour and then cooled to 0°C followed by the addition of 177 mg (0.69 mmol) 1-methanesulfonyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then treated with 171 µl (1.89 mmol) of α,α-dichloromethyl methyl ether before allowing the reaction to slowly warm to room temperature over 16 hours. The reaction mixture was quenched with 30 ml of 2M HCl and extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The combined organics were then washed with saturated aqueous bicarbonate solution and brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with 95/5 methylene chloride/methanol to afford an off white solid in 66 % yield (130 mg). Mass spectrum APCI m/e 284 (p+1).

Example 3

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1 and 2, 81 mg (0.46 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 130 mg (0.46 mmole) 1-Methanesulfonyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 6 % overall yield (12.5 mg). Mp 237-241°C MS, APCI m/e 444 (p+1).

Preparation 8

4-Methoxy-N-methylacetanilide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 1.0 gm (6.05 mmol) 4-methoxyacetanilide and 20 ml of THF. The solution was cooled to 0°C and was treated with a 1M solution of 680 mg (6.05 mmol) potassium t-butoxide (K-O-t-Bu) in tetrahydrofuran (THF) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was treated with 570 µl (6.05 mmol) dimethyl sulfate by dropwise addition followed by slow warming to ambient temperature over 16 hours. During this time the clear reaction mixture became a cloudy mixture. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was triturated with petroleum ether and the resulting solid was removed as it was determined to be unreacted

0021292 22.062000

starting material. The mother liquor was concentrated to an oil 780 mg (72 %) to afford the above named product. Mass spectrum APCI m/e 180 (p+1).

Preparation 9

3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 10 ml of anhydrous THF followed by 390 µl (2.79 mmol) diisopropyl amine. The solution was cooled to –78°C followed by the dropwise addition of 1.1 ml (2.79 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium in hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to – 50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.5 gm (2.79 mmol) 4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1 hour at –78°C. Acetone (205 µl (2.79 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 1 hour. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform ($CHCl_3$) (3x30ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 1/1 to afford 375 mg (57 %) of the desire product. Mass spectrum APCI m/e 238 (p+1).

Preparation 10

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.2 gm (0.84 mmol) 3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 150°C for 15 minutes. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (2x20 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed 168 mg (85 %) and was identified as the desire product. Mass spectrum APCI m/e 220 (p+1).

Preparation 11

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 89 mg (66 mmol) aluminum chloride and 5 ml of methylene chloride ($CHCl_2$). The mixture was stirred at ambient temperature for 0.25 hour and then cooled to 0°C followed by the addition of 75 mg (0.34 mmol) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at this temperature and was then treated with 84 µl (0.93 mmol) of α,α-dichloromethyl methyl ether before allowing the reaction to slowly warm to room temperature over 16 hours The reaction mixture was quenched with 30 ml of 2M HCl and extracted with ethyl acetate (3x30ml). The combined organics were then washed with

60212922 .062000

saturated aqueous bicarbonate solution and brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with 1:1 ethyl acetate/hexane to afford two products. The more polar material was identified as the desired product: Mass spectrum APCI m/e 248 (p+1). The less polar product was identified as 7-Dichloromethyl-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (Mass spectrum APCI m/e 302 (p+1)) from which the desire product was isolated after a brief stirring in pH 7 phosphate buffer. Total yield 56 mg (66%).

Preparation 12

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 83 mg (0.38 mmol) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 53 mg (0.38 mmol) of hexamethylene tetramine. The mixture was stirred under reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched with 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (3x30ml) The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue (64 mg; 68 %) was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 248 (p+1).

Example 4

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 66 mg (0.49 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 120mg (0.49 mmole) 6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 29 % overall yield (68 mg). Mp > 280°C MS, APCI m/e 408 (p+1).

Preparation 13

2-Fluoro-4-methoxy-N-methylacetanilide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 4 gm (24.46 mmol) 2-fluoro-4-hydroxyaniline and 200 ml of methylene chloride. The solution was treated with 10.25 ml (73.39 mmol) triethyl amine and 4.62 ml (48.92 mmol) acetic anhydride and was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with methylene chloride (3x30 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate (Na_2SO_4)and evaporated in vacuo to afford an off white solid (4.82 gm) (93%). Mass spectrum APCI m/e 212 (p+1)) 2-fluoro-4-acetoxyacetanilide which was used directly in the next preparation.

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 1.75 gm (8.29 mmol) of the previous product and 100 ml of methanol. The solution was treated with

6021229.22 . 062000

1.1 gm (8.29 mmol) potassium carbonate and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was filtered and concentrated in vacuo to afford a tacky solid 1.4 gm (100%) which was used directly in the next step.

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 663 mg (16.57mmol) of 60 % sodium hydride in mineral oil and 10 ml of DMF The mixture was treated with 1.4 gm (8.28 mmol) 2-Fluoro-4-hydroxyacetanilide in a minimum amount of DMF followed by stirring for 1 hour at ambient temperature. The mixture was treated with 1.03 ml (16.57 mmol) methyl iodide and stirred for 16 hours at room temperature The reaction mixture was quenched with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was purified on silica gel eluting with a gradient of ethyl acetate/hexane 3/7 to ethyl acetate/hexane 1/1 to afford 510 mg (32 %) of the desired product Mass spectrum APCI m/e 198 (p+1).

Preparation 14

3-Hydroxy-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 10 ml of anhydrous THF followed by 360 µl (2.58 mmol) diisopropyl amine. The solution was cooled to –78°C followed by the dropwise addition of 1.03 ml (2.58 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium in hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to –50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.51 gm (2.58 mmol) 2-fluoro-4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1.5 hours at –78°C. Acetone (200 µl (2.58 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 1 hour. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform (3x30ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 3/7 to afford 315 mg (48 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 255 (p+1).

Preparation 15

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.11 gm (0.43 mmol) 3-Hydroxy-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-3,N-dimethyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 110°C for 1 hour. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed

6021292.062000

93 mg. The crude product was purified on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane 2/8 to afford 84 mg (82 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 238 (p+1).

Preparation 16

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 74 mg (0.312 mmol) 8-fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 53 mg (0.38 mmol) of hexamethylene·tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 16 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched first with water and then 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude product was purified on silica gel eluting with ethyl acetate to afford 43 mg (52 %) of the desired product. Mass spectrum APCI m/e 266 (p+1).

Example 5

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to a previous examples 1 and 2: 27 mg (0.151 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 40 mg (0.151 mmole) 8-fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product as the hydrochloride in 46 % overall yield (35 mg). Mp > 270°C MS, APCI m/e 426 (p+1).

Example 6

6-Methoxy-1-methyl-7-[cis-(2R,3R)(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to a previous examples 1 and 2: 355 mg (2.02 mmole) cis-(2R,3R)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 420 mg (1.92 mmole) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product as the dihydrochloride in 24% overall yield (210 mg). Mp > 270°C MS, APCI m/e 380 (p+1).

Preparation 17

3-Hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-butyramide

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 5 ml of anhydrous THF followed by 230 µl (1.68 mmol) diisopropyl amine. The solution was cooled to –78°C followed by the dropwise addition of 0.67 ml (1.68 mmol) of 2.5 M n-butyl lithium (nBuLi)in hexane. The reaction mixture was stirred for 0.5 hour at this temperature and then warmed briefly to –50°C before cooling once again to –78°C. A solution of 0.3 gm (1.68

002129222 · 062000

mmol) 4-methoxy-N-methylacetanilide in 5 ml of anhydrous THF was added to the solution of the base and the reaction mixture was stirred for 1 hour at –78°C. Acetaldehyde (94 µl (1.68 mmol)) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature over 16 hours. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and then extracted with chloroform (3x30 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel eluting with ethyl acetate / hexane 1/1 to afford 201 mg (54 %) of the desire product. Mass spectrum APCI m/e 223 (p+1).

Preparation 18

6-Methoxy-1,4,-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 0.201 gm (0.91 mmol) 3-hydroxy-N-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-butyramide was added approximately 5 ml of polyphosphoric acid and the mixture was heated to 110°C for 1 hour. The reaction mixture was then poured over ice/water and stirred for 15 minutes followed by extraction with chloroform (2x20 ml). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue weighed 110 mg (60 %) and was identified as the desired product. Mass spectrum APCI m/e 208 (p+1).

Preparation 19

6-Methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 110 mg (0.54 mmol) 6-methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 3 ml of trifluoroacetic acid and 90 mg (0.64 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature The reaction mixture was quenched first with water and then with 30 ml of saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with chloroform (3x30 ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue, 72 mg, was purified by silica gel column chromatography eluting with 4/6 ethyl acetate/hexane to afford 60 mg (40 %) of a yellow solid which was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 234 (p+1). Enantiomeric separation was completed on a Chiralpak AD column eluting with 9/1 hexane/ethanol(EtOH) containing 1% diethylamine. The retention times were 12 minutes and 13.8 minutes respectively.

Example 7

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 30 mg (0.172 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 40 mg (0.172 mmole) 6-methoxy-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-carboxaldehyde were converted to the above named product in

LSEAF\DOCS\LA2\[illegible]\DOC / [illegible] / PC [illegible] ILXD

60212922.060200

31 % overall yield (21 mg). MS, APCI m/e 394 (p+1). Diastereomeric separation was completed on a Chiralcel OD column eluting with 9/1 hex/EtOH containing 1% diethylamine. The retention times were 14.7 minutes and 16.2 minutes respectively.

Example 8

8-Methoxy-2-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one;

By a procedure similar to previous examples 1and 2: 80 mg (0.456 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 100 mg (0.456 mmole) 8-Methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-carbaldehyde were converted to the above named product in 6 % overall yield (12.5 mg). MS, APCI m/e 379 (p+1).

Preparation 20

8-Methoxy-1-methyl-1H-quinolin-2-one

A solution of 10 gm (63 mmol) 8-methoxyquinoline in 150 ml of acetone was treated with 4.4 ml (70 mmol) of methyl iodide and heated under reflux for 4.5 hours followed by stirring at ambient temperature for 16 hours. The desired product was obtained by filtration of the solution. [14 gm (74%)]. This material was suspended in 360 ml of water and was cooled to 5°C. The mixture was treated with 90 gm (0.273 mol) potassium ferricyanide in a portionwise fashion over 1 hour. This mixture was kept at 5°C for 30 minutes and was then treated over 30 minutes with a solution of 31 gm (0.66 mol) KOH in 85 ml of water which had been previously cooled in an ice bath. The mixture becomes very very thick. Added 250 ml of toluene and heated to 40°C in a water bath for 30 minutes. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted in the same fashion twice more. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to afford 8.2 gm of the desired product. Mass Spectrum APCI m/e 190 (p+1).

Preparation 21

8-Methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

A suspension of 7.0 gm (42.0 mmol) potassium iodide and 4.69 gm (38.0 mmol) trimethylsulfoxonium chloride in 30 ml of DMSO under nitrogen was treated portionwise with 1.69 gm (42.0 mmol) of 60% sodium hydride in mineral oil. The mixture was stirred for one hour and then treated with 2.0 gm (11.0 mmol) 8-Methoxy-1-methyl-1H-quinolin-2-one followed by stirring for 0.5 hours at ambient temperature and 4 days at 90°C. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature before quenching into ice followed by extraction into ether. The ether layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was partitioned between acetonitrile and pentane. The acetonitrile layer was concentrated. The residue was partitioned between 1:1 hexane/ethyl acetate and

WO 02/092580 PCT/US02/15209

50% saturated (sat'd) brine solution. The organic layer was washed with saturated brine, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to afford 1.8 gm of a mixture of desired product and starting material. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 7/3 hexane/ethyl acetate to afford 972 mg (44%). Mass spectrum APCI m/e 204 (p+1).

Preparation 22

6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde

To a flame dried round bottom flask equipped with a nitrogen cap was added 972 mg (4.8 mmol) 6-Methoxy-3-methyl-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one, 40 ml of trifluoroacetic acid and 806 mg (5.7 mmol) of hexamethylene tetraamine. The mixture was stirred under reflux for 1.5 hours and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was quenched in 200 ml ice and then treated with solid sodium carbonate until pH 9 was reached. The aqueous phase was extracted with chloroform (3x30ml). The combined organics were then washed with brine followed by drying over sodium sulfate and evaporation in vacuo. The crude residue was taken up in ethyl acetate whereupon crystals formed. Four crops totaling 373 mg were obtained. The mother liquors were purified by silica gel column chromatography eluting with 1/1 ethyl acetate / hexane to afford another 98 mg (total yield 42 %) of a white solid which was used directly in the following step. Mass spectrum APCI m/e 232 (p+1).

Example 9

6-Methoxy-3-methyl-5-[(-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one

By a procedure similar to previous examples 1 and 2: 331 mg (1.88 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 443 mg (1.92 mmole) 6-Methoxy-3-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-3-aza-cyclopropa[a]naphthalene-5-carbaldehyde were combined in 100 ml of toluene and heated under reflux for 4 hours over a Dean –Stark trap. The crude imine (MS APCI m/e = 390 p+1) solution was evaporated in vacuo and redissolved in 100 ml dichloroethane. The solution was treated with 528 mg (2.49 mmol) sodium triacetoxyborohydride and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. The product dissolved in dichloroethane (MS, APCI m/e 392 (p+1) was treated with 392 µl (2.8 mmol) triethylamine and 541 mg (2.48 mmol) t-boc carbonate and the reaction mixture was stirred for 24 hours at ambient temperature. The reaction mixture was washed with saturated aqueous bicarbonate solution followed by brine and then dried over sodium sulfate. After evaporation, the crude residue was chromatographed on silica gel eluting with 98/2/1 methylene chloride, methanol, (CH_3OH), ammonium hydroxide (NH_4OH) to

USER5:DOCS\LA\190\PUB\DOC\047599\PC\047599.DOC

000290-226212205

afford 780 mg of the desired product with protection of the N-1 nitrogen with the tertiary butoxycarbonyl group (t-BOC) in 84 % yield (MS, APCI m/e 492 (p+1). Diastereomeric separation was completed on a Chiralpak AD column eluting with 8/2 hex/IPA. The retention times were 7.0 minutes and 10.8 minutes respectively. Removal of the t-BOC protecting group was achieved by exposure of each substrate to ten molar equivalents of trifluoroacetic acid in dichloroethane at 65°C for 5 hours followed by washing with saturated carbonate solution and brine. Chromatography on silica gel eluting with 95:5 methylene chloride : methanol containing ammonium hydroxide afforded the above titled products in 82 and 88 % yields. (MS, APCI m/e 392 (p+1).

Example 10

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-1-trifluoroacetyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 313 mg (0.825 mmol) of 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-yl-amino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one in CH_2Cl_2 at room temperature was added rapidly dropwise 208 mg (0.99 mmol) of trifluoroacetic anhydride. After 5 minutes, the mixture was partitioned between water (5 mL) and $CHCl_3$ (5 mL). The organic layer was washed with 5 mL sat'd sodium biocarbonate ($NaHCO_3$), dried via filtration through a plug of cotton, and concentrated. The residue was chromatographed (10:90 EtOAc/hexanes) to give 250 mg (89%) of the title compound as the free amine, a colorless oil. ^1H NMR (major rotomer, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 6.8, 2 H), 7.20-7.40 (m, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.00 (d, J = 5.6, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.19 (dt, J = 2.4, 14.4, 1 H), 3.18 (dt, J = 2.4, 14.4, 1 H), 3.08-3.12 (m, 1 H), 2.80-2.86 (m, 2 H), 2.57-2.62 (m, 2 H), 1.60-2.10 (comp, 5 H). The residue was dissolved in methanol (4 mL) and treated with 3.3 mL of a 0.5 M solution of HCl in methanol. Concentration in vacuo gave the hydrochloride salt as a white powder (mp 222-224 °(dec)); mass spectrum m/e calcd. for M+H = 476.2. Found 476.4.

Preparation 23

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To a stirred ice cold suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 3.9 g, 98.1 mmol) in 50 mL of dry DMF was added solid 6-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (4.00 g, 24.5 mmol) portionwise over 10 minutes. To the resultant gray mixture was added dropwise MeI (2.68 g, 98.1 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred for 45 minutes, and then was cooled back to 0 °C and quenched with 90 mL of water. The mixture was extracted with an ethyl acetate (EtOAc)/toluene mixture (2:1), and the extracts were dried with magnesium sulfate ($MgSO_4$), treated with activated charcoal, filtered and concentrated to give a red syrup. Silica gel chromatography (1:10 EtOAc/hexanes) gave 4.16 g (83%) of the

002290.2262209

title compound as a white solid (mp 67-69°C). Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 234.1. Found 234.2.

Preparation 24

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde.

To a stirred ice-cold solution of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.0 g, 4.87 mmol) in 30 mL of CH_2Cl_2 was added $TiCl_4$ (4.80 mL, 43.8 mmol) followed by α,α-dichloromethyl methyl ether (1.98 mL, 21.9 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature and was then quenched with 20 mL of water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and the combined organic portions were washed successively with satd $NaHCO_3$, brine and water, dried with Na_2SO_4, and concentrated. The crude product was recrystallized from isopropanol/isopropyl ether to give 680 mg (60%) of a white solid (mp 192-194°C) A second crop afforded an additional 213 mg for a total yield of 78%.

Preparation 24A

(2S, 3S)- 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (936 mg, 4.0 mmol) in 50 mL of toluene was added (2S, 3S)-2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (1.0 g, 4.0 mmol) and 3 mL of methanol. The solution was heated to reflux with azeotropic water removal for 48 h. The solution was then concentrated and the residue was dissolved in CH_2Cl_2. Sodiumtriacetoxyborohydride (1.0 g, 4.7 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. The mixture was then quenched with satd $NaHCO_3$ and the layers were separated. The aqueous portion was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic portions were washed successively with brine and water and concentrated. Silica gel chromatography (10:1 EtOAc/MeOH) gave 1.27 g (81%) of the title compound as an orange oil. Treatment of the oil with ethereal HCl gave 1.44 g of the dihydrochloride salt as an off-white solid.

Preparation 25

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (1.00 g, 5.23 mmol) in 30 mL of THF at room temperature was added KHMDS (0.5 M in toluene; 22.0 mL, 10.9 mmol). After 15 minutes, methyl iodide (1.55 g, 10.9 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The KHMDS/MeI addition was repeated in the morning, and after stirring for several hours the mixture was quenched with water and extracted twice with ethyl acetate. The extracts were washed successively with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography (3:1 hexanes/EtOAc) gave 356 mg (31%) of the title compound as a yellow oil.

US05622922-052000

00744
729

Preparation 26

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde.

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (350 mg, 1.50 mmol) in 20 mL of CH_2Cl_2 was added $TiCl_4$ (1.0 M in CH_2Cl_2; 15 mL, 15 mmol) and α,α-dichloromethyl methyl ether (862 mg, 7.5 mmol). After stirring at room temperature overnight, the reaction was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed successively with satd $NaHCO_3$, water, and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (1:1 hexanes/EtOAc) provided 162 mg (43%) of a colorless oil.

[EXAMPLE 11 DELETED]

Example 12

(2S, 3S)-6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (150 mg, 0.6 mmol) in 15 mL of toluene and 2 mL of MeOH was added triethylamine (134 mg, 1.32 mmol) and (2S, 3S)-3-amino-2-phenylpiperidine dihydrochloride (160 mg, 0.60 mmol). After heating at reflux for 24 hours and concentrating, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and treated with sodium triacetoxyborohydride (200 mg). The reaction was stirred at room temperature overnight and quenched with satd $NaHCO_3$. The aqueous portion was extracted with CH_2Cl_2, and the combined organic phases were washed with water and brine, dried over $NaHCO_3$ and concentrated. Silica gel chromatography (90:9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 52 mg (23%) of a colorless oil. Treatment with excess ethereal HCl and concentration gave 67 mg of the dihydrochloride salt as a white solid.

Example 13

5-[((2S, 3S)-1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[((2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one (102 mg, 0.260 mmol) in 3 mL of CH_3CN was added triethylamine (108 mg, 1.04 mmol) and isopropyliodide (87 mg, 0.52 mmol). The mixture was heated to 60°C overnight, and then was diluted with CH_2Cl_2 and washed with satd $NaHCO_3$. The organic portion was dried over $MgSO_4$, concentrated and chromatographed (5:95 MeOH/EtOAc) to give a pale yellow oil. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 438.3. Found 438.3. Concentration from excess HCl in ether gave the dihydrochloride salt as a white solid.

0002902.0262092

Example 14

5-[((2S, 3S)-1-Methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

To 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[((2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one (102 mg, 0.26 mmol) and triethylamine (150 mg, 1.04 mmol) in 3 mL of acetonitrile was added methyl iodide. The solution was stirred for 48 h, and was then partitioned between satd $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2. The organic portion was washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated. Chromatography (5:95 MeOH/EtOAc) gave the title compound as a pale yellow oil. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 408.2. Found 408.2. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo [mp >250°C (dec)].

Example 15

(2S, 3S)-6-Methoxy-1-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To a slurry of added (2S, 3S)-2-Phenyl-piperidin-3-ylamine dimalonate (1.26 g, 2.6 mmol) and 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde in 15 mL CH_2Cl_2 was added sodium triacetoxyborohydride (1.01 g, 4.8 mmol) in one portion. After 30 minutes the mixture was diluted with 10 mL of water and then basified with 3 N NaOH to a pH of ca. 11. The layers were separated and the aqueous portion was extracted once with CH_2Cl_2. The combined organic material was washed successively with 1 N NaOH and water, and was then dried with Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (90:9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 127 mg (14%) of the title compound as a white solid. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 366.2. Found 366.0. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo.

[EXAMPLE 16 DELETED]

WO 02/062809 PCT/US02/00000

Example 17

(3S)- and (3R)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[[(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]1,3-dihydro-indol-2-one

(A mixture of two diastereomers.) To (+/-)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (220 mg, 1.0 mmol) and (2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamine dihydrochloride (249 mg, 1 0 mmol) in toluene (20 mL) and methanol (2 mL) was added triethylamine (222 mg, 2.2 mmol). The solution was heated to reflux with azeotropic water removeal for 72 hours. The resultant mixture was concentrated, and the residue was suspended in 10 mL of CH_2Cl_2. Sodium triacetoxyborohydride (1.8 mmol, 1.8 mL of a 1 M solution in CH_2Cl_2) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was then quenched with saturated $NaHCO_3$ and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic material was washed with brine, dried over $NaHCO_3$ and concentrated Silica gel chromatography (90 9:1 EtOAc/MeOH/NH_4OH) gave 109 mg (29%) of a 1:1 mixture of title compounds as a pale yellow oil. The solid dihydrochloride salt was generated by treatment with excess HCl in ether followed by concentration in vacuo.

Example 18

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[[(2S, 3S)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

To (2S, 3S)- 5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one and N'-(2-Chloro-1-imino-ethyl)-hydrazinecarboxylic acid methyl ester in 5 mL of DMF was added K_2CO_3 (280 mg, 2.0 mmol). The mixture was heated to 70°C for 18 h, and then the temperature was raised to 140°C to achieve ring closure. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The aqueous layer was extracted with an additional portion of EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Silica gel chromatography (EtOAc/MeOH gave 27 mg (9%) of an off-white solid [mp >250°C (dec)]. Mass spectrum m/e calcd for M+H = 491.5. Found 491.5.

Example 19

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Similarly prepared:

NMR ($CDCl_3$) δ 1.50 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.4-7.8 (br s, 2H). Mass spectrum: M/e = 477.1 (p + 1). TLC (10/1 $CHCl_3/CH_3OH$ Rf = 0.7.

USER/DOCS/LATHSON/PROGRAMS/DOC/[illegible]/PCT/[illegible]

000290-2262120

Preparation 27

(+/-)-3-(3-Bromo-butyl)-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one

To diethylamine (4.32 g, 59.0 mmol) in 22 mL of THF at 0°C was added nBuLi (2.5 M in hexanes; 50.8 mmol, 20.2 mL). After 15 minutes the solution was added via cannula to a -50°C solution of 1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one (11.0 g, 42.2 mmol) in 110 mL of THF. After stirring for 20 minutes, 1,3-dibromobutane was added and the solution was stirred for 1 hour. Saturated aqueous NH_4Cl was added and the mixture was warmed to room temperature and extracted once with ether. The extract was dried with $MgSO_4$, concentrated and chromatographed (9:1 hexanes/EtOAc) to give 11.4 g (68%) of the title compound as a pale yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ comp, 10 H), 4.21 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 1.80-2.10 (comp, 4H), 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.18 (s, 3 H), -0.22 (s, 3 H); Mass spectrum m/e calcd for M+H = 396.2. Found 396.0 (base), 316.

Preparation 28

(2R, 5R)-, (2R, 6S), (2S, 5R)- and (2S, 5S)- 2-(Amino-phenyl-methyl)-5-bromo-hexanoic acid methyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) 3-(3-Bromo-butyl)-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-4-phenyl-azetidin-2-one was refluxed in 75 mL of 5% sulfuric acid in methanol for 24 hours. The acid was neutralized with solid $NaHCO_3$ and the mixture was concentrated in vacuo to give 2.6 g of the title compound as a pale yellow oil which was used in the next step without purification.

Preparation 29

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-3-carboxylic acid methyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) To 2-(amino-phenyl-methyl)-5-bromo-hexanoic acid methyl ester in DMF was added NaI and $NaHCO_3$. The resultant mixture was stirred in DMF at 100°C for 1 hour, and then was cooled to room temperature and partitioned between ether and water. The organic layer was washed with brine, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (97:3 $CHCl_3$/MeOH) gave 1.63 g (90%) of the the product as an inseperable mixture of two diastereomers. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.32 (comp, 10 H, both diastereomers), 4.47 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.02-3.08 (m, 1 H), 2.92-2.99 (m, 1 H), 2.75-2.85 (comp, 2 H), 2.0-2.2 (comp, 2 H), 1.80-2.00 (comp, 3 H), 1.40-1.80 (comp, 2 H), 1.20-1.30 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 234 1. Found 234.2.

USERS\DOCS\LA11\SSL\PKI\DOC\14780\PC14780 SSD

0002902 2262 0502

Preparation 30

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 3-methyl ester

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) To 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-3-carboxylic acid methyl ester (1.63 g, 7.0 mmol) in 20 mL of 10% aqueous $NaHCO_3$ at 0°C was added benzylchloroformate (1.25 g, 7.35 mmol). The mixture was stirred for 45 minutes at 0°C, and was then warmed to room temperature and stirred for an additional 30 minutes. The mixture was partitioned with ether, and the organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography (9:1 hexanes/EtOAc) gave 1.62 g (63%) of the title compound as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.1-7.4 (comp, 20 H, both diastereomers), 6.1 (br, 1 H, minor diastereomer), 5.74 (d, J = 3.6, 1 H, major diastereomer), 5.05-5.28 (comp, 8 H, both diastereomers), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, major diastereomer), 4.57 (m, 1 H, minor diastereomer), 4.10-4.20 (m, 2 H, major diastereomer), 3.70 (s, 3 H, major diastereomer), 3.59 (s, 3 H, major diastereomer), 3.29 (app dt, J = 4.5, 9.4 Hz, 1 H, major diastereomer), 2.85 (m, 1 H, minor diastereomer), 2.27 (app dq, J = 4.1, 13.7 Hz, minor diastereomer), 1.85-2.15 (comp, 4 H, both diastereomers), 1.55-1.80 (comp, 3 H, both diastereomers), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, major diastereomer), 0.37 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, minor diastereomer); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 172.8, 140.0, 136.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.4, 67.5, 66.9, 65.3, 56.4, 52.0, 47.5, 46.8, 44.3, 42.6, 30.2, 25.6, 22.1, 19.8, 17.2, 16.0; mass spectrum m/e calcd. for M+H = 368.2. Found 368.2, 324.2 (base).

Preparation 31

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 3-Carbamoyl-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.). To ammonium chloride (1.18 g, 22.1 mmol) in 20 mL of benzene at 0°C was added trimethylaluminum (22.1 mmol, 11.0 mL of a 2.0 M solution in toluene) The resultant mixture was stirred for 30 minutes at 0°C, and warmed to room temperature for an additional 30 minutes. To the mixture was then added 6-Methyl-2-phenyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 3-methyl ester as a solution in 20 mL of benzene, and the resultant mixture was heated to reflux for 6 hours. The reaction was then cooled to 0°C and quenched carefully with 10 mL of 1 M HCl. The mixture was stirred for 30 minutes, filtered through celite, and the filter pad was rinsed with CH_2Cl_2. The filtrate was concentrated and the residue was dissolved in EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography ($CHCl_3$ to eluted nonpolar material followed by 95:5 $CHCl_3$/MeOH to elute the product) gave 560 mg (36%) of

60212 22 052000

a mixture of the title compounds as a white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10-7.42 (comp, 20 H, both diastereomers), 5.99 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.68-5.90 (br, 2 H, both diastereomers), 5.67 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 5.00-5.26 (comp, 4 H, both diastereomers), 4.63 (m, 1 H), 4.17 (br, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.28 (app dq, J = 4.1, 13.2 Hz, 1 H), 1.9-2.08 (m, 2 H), 1.50-1.90 (comp, 5 H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.68 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 174.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.2, 127.1, 126.7, 67.6, 67.1, 56.9, 52.8, 47.4, 46.6, 30.2, 25.5, 22.3, 19.8, 16.3; Mass spectrum m/e calcd. for M+H = 353.2. Found 353.0, 309.1, 219.0 (base).

Preparation 32

(2S, 3S, 6R), (2R, 3R, 6S), (2S, 3S, 6S), and (2R, 3R, 6R)- 3-Amino-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

(A mixture of two diastereomers and their enantiomers.) 3-Carbamoyl-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (525 mg, 1.49 mmol) and lead (IV) acetate (2.18 g, 4.92 mmol) were refluxed in tert-butyl alcohol for 19 h. The reaction mixture was poured into a mixture of ice cold 1 M HCL and EtOAc and stirred for 45 minutes. The mixture was then filtered through celite and the organic layer was washed with satd $NaHCO_3$, dried with $MgSO_4$ and concentrated to give 598 mg of a yellow solid. The solid was dissolved in $CHCl_3$ and 2M HCl in ether and was then stirred for 2 hours. The mixture was concentrated and the residue was partitioned between $CHCl_3$ and saturated $NaHCO_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (3:1 EtOAc/hexanes) gave 169 mg (35%) of a mixture of the title compounds as a colorless oil ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.1-7.6 (comp, 20 H, both diastereomers), 5.36 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.90-5.19 (comp, 5 H), 4.40-4.50 (m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 3.58-3.61 (m, 1 H), 3.19-3 22 (m, 1 H) 2.20-2.30 (m, 1 H), 1.80-2.10 (comp, 3 H, both diastereomers), 1.60-1 75 (m, 2 H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (100 MHz) δ 156 0, 155.7, 139.8, 139.0, 136.7, 136.7, 129.4, 128.4, 128.2, 128.1, 128.07, 127.9, 127.83, 127.81, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 127.0, 77.4, 77.2, 76.9, 67.2, 66.7, 62.2, 59.2, 51.4, 47.7, 46.5, 46.0, 29.8, 25.4, 25.3, 24.0, 23.2, 21.1.

Preparation 33

3-[(5-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

To 3-Amino-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester and 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde in 5 mL of methanol was added $NaBH_3CN$ (3.13 mmol, 3.13 mL of a 1.0 M solution in THF) and 250 µl of acetic acid. The mixture was heated to 50°C for 3 days. The mixture was diluted with CH_2Cl_2,

USERS\DOCS\LA3\HSK\PENDAMIN1!.DOC / 9799 / PC10723-02 EXD

0002290 22621209

washed with saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and concentrated. Silica gel chromatography (1:1 hexanes/EtOAc) gave 315 mg a white solid consisting of an inseparable mixture of the title compound and the reduced aldehyde. The mixture was used in the next step without further purification.

Examples 20-23

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2R, 3R, 6R,)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S, 6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S, 6R)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, and 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2R, 3R, 6S)-(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-6-methyl-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (275 mg, 0.52 mmol) and 10% Pd-C (25 mg) in 10 mL of EtOH was added ammonium formate (164 mg, 2.60 mmol). The mixture was refluxed for 2 hours, and was then cooled to room temperature and filtered through celite. The filtrate was concentrated and the residue was chromatographed (9:1:0.05 EtOAc/MeOH/satdNH_4OH) to give 48 mg (23%) of the 2,5-cis isomer, and 88 mg (43%) of the 2,5-trans isomer of the title compounds as racemates. Chiral resolution of each sample by HPLC (chiralcel OD 2.1 cm x 25 cm column, 90:10:0.025 hexanes/isopropanol/diethylamine) gave 4.3 mg of the (2S, 3S, 6R)-isomer, 20 mg of the (2S, 3S, 6S)-isomer, 25 mg of the (2R, 3R, 6R)-isomer, and 4.0 mg of the (2R, 3R, 6S,)-isomer.

(2R, 3R, 6R)- and (2S, 3S, 6S)-enantiomers: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.2-7.4 (comp, 5 H), 6.64 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.23 (d, 1 H, J = 3.2 Hz), 3.62 (d, 1 H, J = 13.8 Hz), 3.49 (s, 3 H), 3.45 (d, 1 H, J = 13.8 Hz), 3.36-3.40 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 2.78 (m 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.01-2.09 (m, 1 H), 1.81-1.90 (m, 2 H), 1.64-1.80 (m, 2 H), 1 20-1.24 (m, 1 H), 1.17 (d, 3 H, J = 6.8 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz) δ 170.0, 153.0, 142.8, 133.5, 128.2, 127.3, 126.7, 125.3, 116.3, 109.9, 57.0, 55.5, 55.4, 46.8, 46.1, 31.8, 29.6, 26.2, 25.5, 24.0, 19.0.

(2S, 3S, 6R)- and (2R, 3R, 6S)-enantiomers: ^{13}C NMR (100 MHz) δ 170 0, 153.0, 142.7, 133.4, 128.1, 127.3, 126.8, 125.1, 116.2, 125.1, 116.2, 109.8, 64.5, 55.4, 54.4, 53.4, 45.8, 31.8, 29.6, 28.3, 28.2, 25.5, 22.9; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.32 (m, 7 H), 6.62 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.60 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.48 s, 3 H), 3.38 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.70-2.83 (comp, 4 H), 2.50-2.60 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 1.7 (br, 2H), 1.58 (m, 1 H), 1.40-1.53 (comp, 2 H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

002212-052000

Example 24 (procedure A)

(2S, 3S)-6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (100 mg, 0.26 mmol), 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde (116 mg, 1.06 mmol), and 5 drops acetic acid in 2 mL of methanol at room temperature was added 1.58 mL (1.58 mmol) of 1.0 M sodium cyanoborohydride in THF. The resultant mixture was stirred for 1 hour at room temperature and then at 50°C for 3 days. The reaction was then diluted with methylene chloride and washed 1X with sat'd. $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chroatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 83 mg (66%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.05 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 474.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35-1.45 (m, 2H), 1.85-1.95 (bd, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.99-2.15 (m, 2H), 2.45-2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62-2.65 (bs, 1H), 2.70-2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90-2.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.00-3.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.60-3.65 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.4, 20.1, 25.5, 27.4, 29.6, 31.8, 45.3, 50.3, 53.7, 55.5, 56.2, 71.8, 109.8, 116.1, 125.2, 127.1, 128.2, 128.8, 133.2, 133.4, 141.2, 152.9, 170.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 225–229 °C).

Example 25

7-[(1-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)- (2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

This compound was prepared according to Procedure A, substituting 4(5)-imidazolecarboxaldehyde for 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 65 mg (54%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.10 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 460.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40-1.50 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.99-2.15 (m, 3H), 2.50-2.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62-2.65 (bs, 1H), 2.70-2.80 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00-3.05 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.60-3.75 (dd, J = 20.1 Hz, 14.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.42 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.0, 25.5, 27 2, 29.6, 31.7, 45.7, 51.9, 53.8, 55.4, 56.3, 109.9, 116.3, 125.8, 126.2, 127.1, 128.3, 128 6, 133.8, 134.8, 141 0, 153.0, 170 1 The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate Concentration gave a white solid

US05900362A1 I 990518.PES.DOC / 147869 / PC10722AG KXD

5900362 990518

Preparation 34

3,5-Dimethyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde and 1,5-Dimethyl-1H-imidazole-4-carbaldehyde.

To 5-Methyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde (5.00 g, 45.4 mmol) in 50 mL of THF was added DBU (6.91 g, 45.4 mmol) and MeI (6.45 g, 45.4 mmol). The solution was stirred overnight, and then was partitioned between 100 mL of EtOAc and 100 mL of water. The aqueous portion was extracted with 2-butanol (3 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated. Chromatography (1:99 MeOH/$CHCl_3$) gave 1.03 g (23%) of 44015-106-1 (R_f = 0.58, 12:78 MeOH/CH_2Cl_2) and 1.26 g (18%) of 44015-106-2 (R_f = 0.5, 12:78 MeOH/CH_2Cl_2).

Example 26

7-[[1-(1,5-Dimethyl-1H-imidzol-4-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

This compound was prepared according to Procedure A, substituting 1,5-dimethyl-1H-imidazole-4-carbaldehyde; synthesis described above) for 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 90 mg (70%) of the title compound, a white foam. R_f = 0.09 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 488.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37-1.46 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.22-2.28 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.50-2.53 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.72-2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89-2.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.20-3.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.59-3.62 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 4H), 7.43-7.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 8.1, 20.0, 25.4, 27.5, 29.5, 31.2, 31.7, 44.7, 52.2, 53.6, 55.4, 56.4, 71.9, 109.7, 115.8, 124.7, 126.6, 127.7, 129.0, 133.4, 135.6, 141.6, 152.7, 169.9. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate Concentration gave a white solid.

Example 27

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

2-Imidazolidinethione (10 g, 97.89 *mmol*) and methyl iodide (6.70 mL, 107.67 *mmol*) were stirred in 20 mL of absolute ethanol at reflux for 2 hours. The reaction was cooled and an equal volume of diethyl ether was added. The suspension was filtered to give 22.9 g (96%) of 2-methylsulfanyl-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrogen iodide as an off-white solid that was used in the next reaction. 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (500 mg, 1.32 mmol) and 2-methylsulfanyl-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrogen iodide (402 mg, 1.65 mmol) were stirred in 5 mL of n-propanol at reflux for 2 days. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed 1X with satd. K_2CO_3,

0002902 09/22/2000

dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (95:5 ethyl acetate/ methanol) gave 123 mg (21%) of the title compound, a pale yellow oil. R_f = 0.12 (9:1 ethyl acetate/methanol). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67-0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36-1.49 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 3H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.51-2.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.73-2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.34-3.38 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.60-3.64 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.15-7.32 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.8, 19.3, 20.3, 25.4, 27.5, 29.5, 31.7, 45.1, 53.4, 55.4, 56.2, 57.9, 72.1, 109.7, 115.9, 124.8, 126.5, 127.7, 128.7, 133.3, 141.7, 152.8, 169.9. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 28

7-[(2S, 3S)-(1-Benzooxazol-2-yl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride (50 mg, 0.11 mmol), freshly ground potassium carbonate (61 mg, 0.44 mmol), and catalytic KI in 3 mL of 1,4-dioxane was added 2-chlorobenzoxazole (126 mg, 0.11 mmol). After heating at reflux for 5 days, the reaction was cooled and partitioned between ethyl acetate and water. The organic portion was separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (99:1 chloroform/methanol followed by 3:1 ethyl acetate/hexane) gave 31 mg (56%) of the title compound as a light brown oil. MS $(M+H)^+$ = 497.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.75-1.85 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 3H), 2.55-2.60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.80-2.85 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30-3.40 (t, J = 13 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.82-3.92 (q, J = 13.5 Hz, 2H), 4.16-4.21 (dd, J = 13 Hz, 3.8 Hz, 1H), 5.74-5.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.95-6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19-7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.68-7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.2, 25.5, 26.8, 29.6, 31.7, 41.4, 46.0, 55.5, 56.9, 58.5, 108.5, 110.2, 116.0, 116.4, 120.3, 123.8, 125.7, 126.6, 127.5, 128.3, 129.3, 133.7, 137.7, 143.2, 148.5, 152.9, 162.3, 169.9. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 181-183 °C).

Example 29

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-((2S)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

To of (S)-(+)-5-(Hydroxymethyl)-2-pyrrolidinone (1.0 g 8.69 mmol) and triethylamine (1.21 ml, 8.69 mmol) in 50 mL of methylene chloride was added 1.66 g (8.69 mmol) of p-

6021292 050000

toluenesulfonyl chloride. The resultant solution was stirred at room temperature for 3 days. The organic solution was washed 1X with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (95:5 ethyl acetate/methanol) gave 1.65g (71%) of toluene-4-sulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester as a white powder that was used in the next step. R_f = 0.29 (95:5 ethyl acetate/methanol). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65-1.80 (m, 1H), 2.15-2.35 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 6.53 (bs, 1H), 7.30-7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74-7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.7, 22.8, 29.3, 52.6, 72.0, 127.9, 130.1, 132.4, 145.4, 178.0. To 150 mg (0.40 mmol) of 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, potassium carbonate (55 mg, 0.40 mmol), and catalytic KI in 4 mL of DMF was added toluene-4-sulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester (107 mg, 0.40 mmol). The suspension was heated to 60°C for 16 hours. The reaction was diluted with methylene chloride and washed 3X with water, 2X with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (85:15 ethyl acetate/methanol) gave 19 mg (10%) of the title compound , a white foam. R_f = 0.10 (85:15 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 477 2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30-1.60 (m, 3H), 1.78-1.82 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 1H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.50-2.52 (dd, J = 12.6, 11.0 Hz, 1H), 2 54-2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (bs, 1H), 2.76-2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.30 (bs, 1H), 3.37-3.40 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.62-3.66 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.50-6.55 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.1, 25.0, 25.5, 27.3, 29.6, 29.9, 31.8, 45.6, 50.8, 53.7, 55.5, 56.3, 61.1, 72.4, 109.9, 116.28, 127.1, 128.3, 128.9, 133.6, 140.6, 152.9, 170.0, 177.5. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid (Mp = 203-207 °C).

0002502 20050209

Example 30

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-((2R)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

To 1.0g (8.69mmol) of (R)-(-)-5-(Hydroxymethyl)-2-pyrrolidinone and triethylamine (2.42 ml, 17.37 mmol) in 80mL of methylene chloride at 0°C was added 1.01 mL (13 03 mmol) of methanesulfonyl chloride. The resultant solution was stirred at 0°C for 1 hour. The solvent was removed. Silica gel chromatography using (10:1 ethyl acetate/methanol) gave 1.54g (92%) of methanesulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester as an off-white solid that was used in the next step R_f = 0.21 (10:1 ethyl acetate/methanol). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.82-1.88 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.05-4.09 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz 1H), 4.22-4.25 (dd, J = 9.1, 3.7 Hz 1H), 6.96 (bs, 1H). To 150 mg (0.40

mmol) of 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, potassium carbonate (55 mg, 0.40 mmol), and and catalytic KI in 5 mL of DMF was added methanesulfonic acid 5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl ester (92 mg, 0.47 mmol). The suspension was heated to 70°C for 18 hours. The reaction was diluted with methylene chloride and washed three times with water, twice with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 30 mg (18%) of the title compound , a white foam. R_f = 0.20 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 477.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45-1.60 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 5H), 2.18-2 30 (m, 3H), 2.36-2.41 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.53-2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75-2.80 (m, 3H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 6.08 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.2, 25.3, 25.5, 27.0, 29.7, 31.8, 45.3, 52.5, 55.5, 56.2, 61.5, 72.0, 109.9, 116.1, 127.3, 128.1, 129.4, 133.6, 140.4, 152.9, 170.0, 176.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 31

7-[(2S, 3S)-(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (100 mg, 0.26 mmol) and 2-Iodopropane (0.058 mL, 0.58 mmol) were stirred in acetonitrile at 60°C for 2 days. The reaction was diluted with methylene chloride, washed once with satd. $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 ethyl acetate/methanol) gave 38 mg (34%) of the title compound , a yellow oil. R_f = 0.08 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$= 422.1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$). δ 0.66-0.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.00-1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.50-1.53 (bd, J = 13.0 Hz, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.22-2.28 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.53-2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.75-2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.38-3.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.68-3.69 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12.0, 20.3, 21.1, 25.5, 27.7, 29.6, 31.8, 44.1, 45.0, 48.5, 55.5, 56.3, 109.8, 112 8, 116.0, 124.9, 126.7, 127.6, 129.2, 133.5, 141.5, 152.9, 170.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

741

002130 2236200

Examples 32 and 33

(3R)- and (3S)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2S, 3S)-(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (a mixture of diastereomers) and (3R)- and (3S)-6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (a mixture of diastereomers):

To 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (250 mg, 0.66 mmol) in 10 mL of THF at 0 °C was added KHMDS (0.726 mmol, 1.45 mL of a 0.5 M solution in toluene), and the resultant solution was stirred for 10 minutes. Methyliodide (0.045 mL, 0.726 mmol) was then added, and after stirring 10 minutes the procedure was repeated with an additional portion of the KHMDS solution (0.726 mmol, 1.45 mL) and methyl iodide. (0.045 mL, 0.726 mmol). The resultant solution was stirred for 10 minutes at 0°C and for 1 hour at room temperature. The solution was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic portion was washed once with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (9:1 ethyl acetate/methanol) gave the two title compound mixtures X (two inseparable diastereomers, 38 mg, 13% yield) and Y (two inseparable diastereomers, 60 mg, 22% yield).

X: R_f = 0.26 (9:1 ethyl acetate/methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18-1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.06-2.11 (m, 4H), 2.49-2.62 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.79-2.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.04-3.07 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.36-3.39 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.49-3 51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.62-3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6 61-6 63 (d, J = 8 9 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 15.6, 20 1, 27.3, 29.8, 33.3, 35.5, 45.0, 45.5, 55.4, 56.1, 57.5, 74.0, 109.9, 115.8, 124.4, 126.7, 127 8, 128.6, 133 2, 141.5, 152.8, 172.6; MS $(M+H)^+$ = 406.1

Y: R_f = 0.11 (9:1 ethyl acetate/methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18-1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.42 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.86-2.10 (m, 3H), 2.10-2.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.22-3.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.37-3.41 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.47-3.49 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.60-6.61 (d, J = 5 8 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 5H) ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 15.7, 20.1, 28.2, 29.9, 33.4, 35.5, 46.1, 47.7, 55.2, 64.2, 110.1, 116.1, 124.7, 126.4, 128.1, 133.2, 138.2, 142.5, 153.0, 172 7. The dihydrochloride salt of each compound was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration of each gave a white solid.

60554
742

Example 34

7-[[1-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

Step 1: 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2S, 3S)-(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (750 mg, 1.98 mmol) and N-BOC-2-isothiocyanatoethylamine (400 mg, 1.98 mmol) were stirred in 20 mL of benzene at room temperature for 16 hours. The reaction was diluted with diethyl ether and washed 1X with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (6:1 ethyl acetate/hexane) gave 800 mg (70% yield) of [2-({3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-piperidine-1-carbothioyl}-amino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester. R_f = 0.11 (6:1 ethyl acetate/hexane).

Step 2: [2-({3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidine-1-carbothioyl}-amino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (800mg, 1.38 mmol) was stirred in a mixture of 30 mL methylene chloride and 10 mL trifluoroacetic acid at room temperature for 4 hours. The solvent was removed and the residue was partitioned between ethyl acetate and satd. K_2CO_3. The organics were separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-piperidine-1-carbothioic acid (2-amino-ethyl)-amide. R_f = 0.18 (90:10:1 methylene chloride/methanol/satd. aq. NH_4OH).

Step 3: 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidine-1-carbothioic acid (2-amino-ethyl)-amide (660 mg, 1.38 mmol) and mercury (II) oxide (600 mg, 2.75 mmol) were stirred in 30 mL of ethanol at reflux for 4 hours. The black reaction was filtered through Celite and the filtrate was concentrated. Silica gel chromatography using (9:1 chloroform/methanol) gave 225 mg (37% yield) of the title compound, a yellow oil. R_f = 0.08 (9:1 chloroform/methanol). MS $(M+H)^+$ = 448.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.79-2.00 (m, 4H), 2.49-2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80-2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.48-3 54 (m, 1H), 3.61 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.75-3.89 (m, 4H), 5.14-5.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7 33-7.42 (m, 3H), 7.57-7 59 (d, J = 7.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 24 0, 35.5, 26.1, 30.2, 32.6, 44.0, 44.2, 47.1, 56.2, 57.8, 61.6, 61.9, 111.5, 118.1, 127.5, 127.8, 129.5, 129.9, 130.1, 134.8, 137.0, 154.9, 161.3, 172.4. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

6021292 .050200

743

Example 35

6-Methoxy-1-methyl-7-{[1-((2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one:

To 6-Methoxy-1-methyl-7-{[1-(5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-(2S, 3S)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (194 mg, 0.408 mmol) in 5 mL of THF at room temperature was added 18 mg (0.448 mmol) of 60% sodium hydride suspended in mineral oil and stirred for 20 minutes. Methyl iodide (0.028 mL, 0.448 mmol) was then added and stirred for 1 hour 18 mg (0.448 mmol) of 60% sodium hydride suspended in mineral oil was added and stirred overnight. A small amount of water was added and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed twice with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography using (95:5 ethyl acetate/methanol) as the eluent gave 25 mg (13%) of the title compound, a pale yellow oil. R_f = 0.07 (9:1 ethyl acetate/methanol). MS $(M+H)^+$ = 491.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42-1.60 (m, 3H), 1.84-1.88 (dd, J = 13.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.01-2.14 (m, 5H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.54-2.57 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.76-2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.21-3.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.32-3.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.36-3.40 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.4, 23.9, 25.5, 27.5, 29.6, 31.8, 45.4, 54.2, 55.5, 56.3, 58.0, 59.9, 72.7, 109.9, 116.0, 127.1, 128.1, 129.0, 133.6, 140.9, 152.8, 170.0, 175.0. The dihydrochloride salt was prepared by the addition of 2 M HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. Concentration gave a white solid.

Example 36

Preparation of 6-methoxy-1-methyl-7(R) (5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4,5] dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Step 1

Hydroxy –(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester.

To a suspension of 2.0 g (0.0091 m) of 6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinoin-7-carbaldehyde in 200 ml of ethyl acetate was added 15 ml (0.015 m) of a 1N solution of sodium bisulfite. A biphasic solution formed. To this mixture was added a solution of 0.6 g (0.012 m) of sodium cyanide in 10 ml of water. The reaction was stirred four hours at room temperature at which time an additional 0.2 g (0.004 m) of sodium cyanide dissolved in 10 ml of water was added, and the mixture stirred for 18 hours at room temperature. The organic layer was extracted from the water layer, washed with saturated sodium bicarbonate, dried with anhydrous sodium sulfate, and evaporated to yield crude cyanohydrin (87% pure by NMR) as a tan solid. The crude cyanohydrin was stirred in 100 ml of methanol and HCL gas

0002000-0021292209

744

was bubbled into the mixture until a solution formed. This mixture was heated to reflux for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was triturated with 25 ml of water and stirred for 30 minutes at room temperature. The mixture was extracted with ethyl acetate; the ethyl acetate was dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on silica using 3/1 methylene chloride/ ethyl acetate as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 1.2 g (48%) of hydroxy-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester as a white amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.51 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.25 (s, 1Hs), 6.66 (s, 1H), 6.87 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 280.0 (p+l). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate) Rf = 0.3.

Step 2

(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-oxo-acetic acid methyl ester.

To a solution of 1.2 g (0.0043 m) of hydroxy-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acetic acid methyl ester dissolved in 40 ml of acetone was added dropwise 1.6 ml of a 2.67 m solution of chromic acid in sulfuric acid/H_2O (Jones reagent). The mixture was stirred for 90 minutes at room temperature. The acetone was decanted from the green precipitate and evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate. The ethyl acetate solution was dried with sodium sulfate and evaporated to yield 1.0 g (84%) of (6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl)-oxo acetic acid as a yellow amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.60 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3 90 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.40 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 277.9 (p+l). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate) Rf = 0.8.

Step 3

2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester.

A suspension of 3.1 g (0.0087 m) of methyl-triphenylphosphonium bromide in 100 ml of tetrahydrofuran was cooled to –20°C. To this suspension was added dropwise 3.5 ml (0.0087 m) of a 2.5 M solution of n-butyl lithium in tetrahydrofuran. The mixture was slowly warmed to +5°C at which time a yellow solution formed. The mixture was cooled to –20°C and 2.2 g (0.0079 m) of (6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-oxo-acetic acid methyl ester was added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was filtered, and the filtrate evaporated to yield a brown oily residue. This material was chromatographed on 75 grams of silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 1.8 g (83%) of 2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester as an amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.58 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3 15 (s, 3H),

0002902262T209

3.70 (s, 6H), 5.70 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (s, 1H). Mass spectrum: m/e = 276 (p+l). TLC (5/1 methylene chloride/ ethyl acetate) Rf = 0.90.

Step 4

trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

A mixture of 3.7 grams (0.018 m) of trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine and 7.8 grams (0.036m) of N-tert-butyloxycarbonyl anhydride was dissolved in 50 ml of methylene chloride To this solution was added 2.5 ml (0.018 m) of triethylamine and this mixture stirred for 20 hours at room temperature. The reaction mixture was then extracted with 20 ml of water and 20 ml of 2 N HCl. The organic layer was dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on 100 grams of silica using 5/1 hexane/ methylene chloride as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield 2.8 g (51%) trans-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1 45 (m, 1H), 1 80 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.0 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H). TLC (3/1 chloroform/ ethyl acetate). Rf = 0.65

Step 5

3-[2-Methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-ethyl]-cis-3-nitro-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

A mixture of 2.2 grams (0.0072 m) of trans-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 1.8 grams (0.0065 m) of 2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) acrylic acid methyl ester were combined in 20 ml of tetrahydrofuran To this was added 0.2 ml (0.0014 m) of 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU) and the mixture refluxed for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was dissolved in 40 ml of ethyl acetate and washed with 20 ml of 1 N hydrochloride acid. The ethyl acetate solution was dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on 50 grams of silica using chloroform as the elutant. Appropriate fractions were combined to yield 2.9 grams (77%) of 3-[2-methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-ethyl]-cis-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert butyl ester as a diastereomeric mixture of an amorphous solid. TLC (3/1 methyl chloride/ ethyl acetate) Rf = 0.45. Mass spectrum m/e = 582 (p+l), 526 (p-56), 482 (p-100).

6021292 2 .062000

Step 6

3-[3(R,S)-Hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(R)-nitro-2(S)-phenyl piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a solution of 2.9 g (0.005 m) of 3-[2-methoxy carbonyl-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-ethyl-cis-3-nitro-2-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 200 ml of ether was added 0.26 g (0.012 m) of lithium borohydride. A white solid precipitate formed. The mixture was stirred for 18 hours at room temperature. An additional 0.26 g (0.012 m) of lithium borohydride was added and the mixture stirred an additional 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in 100 ml of a 50/50 ethyl acetate/water mixture and stirred for 0.5 hours. The ethyl acetate layer was then separated from the water layer, dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was chromatographed on 80 grams of silica using 2/1 methylenechloride/ ethyl acetate as the elutant. Two pure products were isolated as amorphous solids. The first product (TLC Rf = 0.41; 1/1 chloroform/ ethyl acetate) was assigned as a diastereomeric mixture of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl-3(R)-nitro-2(S)-*phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester based on x-ray analysis of the final product* ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (s, 9H), 1.42-1.6 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.4-2.9 (m, 9H), 3.30 (s, 3H), 3.50-3.90 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.20 (s, 5H). The second product (TLC Rf = 0.32) was assigned as a diastereomeric mixture of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester based on x-ray analysis of the final product. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 4H), 2.4-2.55 (m, 4H), 2.55-3.0 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H)

Step 7

3(S)-Amino [3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoin-7-(y)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a solution of 0.5 grams (0.0009 m) of 3-[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl) propyl-3(S)-nitro-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 50 ml of ethanol was added approximately 500 mg of Raney nickel and the mixture was hydrogenated at 50 PSI (room temperature) for 18 hours. The mixture was filtered and the solvent evaporated. The residue was dissolved in 20 ml of water/ethyl acetate (50/50) and the pH adjusted to 2.0 with 1N HCl The ethyl acetate extract was dried and evaporated to yield 0.23 grams of the starting nitro alcohol. The pH of the water layer was adjusted to 8.5 with 1N NaOH and the water extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate

extracts were combined, dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to yield 0.22 grams of 3(S)-amino [3(R,S)-hydroxy-2-(6-methyoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as an amorphous solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.82(t, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H). Mass spectrum: m/e = 524 (p+l). TLC (1/1 methylenechloride/ hexane) Rf = 0.05.

Step 7A:

3 (R)-Amino [3-(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(S)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 5H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H). Mass spectrum m/e = 524.1 (p+l) TLC (1/1 ethyl acetate/ methylene chloride) Rf = 0.1

Step 8

3(R,S)-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester.

A solution of 0.22 g (0.00042 m) of 3(S)-amino[3(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-propyl]-2(R)-phenyl-piperdine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 15 ml of methylene chloride was cooled to 5°C. To this solution was added 0.08 ml (0.0006 m) of triethylamine and 0.032 ml (0.00042 m) of methanesulfonyl chloride and the reaction mixture was stirred for 15 minutes. The reaction mixture was washed with dilute sodium bicarbonate, the methylene chloride extract dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to yield 0.16 g (76%) of 3(R,S)-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester as a diastereomeric mixture. Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l).

Step 8A:

3(R,S)-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(R)-6(S)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester as a diastereomeric mixture.

Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l).

Separation of 3(S)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester and 3(R)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester.

A 200 mg sample of the diastereomeric mixture prepared in step 8 was chromatographed on a Chiralpak AD (5 cm x 25 cm) column using a 90/10 mixture of

WO 00/22209 PCT/US99/23809

hexane/isopropyl alcohol containing 0.1% diethylamine as the elutant. Fraction 1 (90 mg) eluted at 13.7 minutes and was assigned 3(R)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m,2H), 2.85-3.0 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e = 506.1 (p+l). Fraction 2 (90 mg) eluted at 21.3 minutes and was assigned as 3(S)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoin-7-yl)5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spriо (4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 5.2 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.58 (m, 2H). Mass Spectrum: m/e – 506.1 (p+l).

Step 9

6-Methoxy-1-methyl-7(R)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro-[4.5] dec-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

A solution of 100 mg (0.0002 m) of 3(R)-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro-[4.5] decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester in 10 ml of dioxane was saturated with gaseous hydrochloric acid. The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was triturated with methanol/isopropyl ether to give 28 mg of 6-methoxy-1-methyl-7(R)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza spiro [4.5] dec-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride as a tan solid. Mass spectrum: m/e = 406.0 (p+l). A 10 mg amount of the above hydrochloride salt was dissolved in a small amount of ethyl acetate/water and the pH adjusted to 9.5. The ethyl acetate layer was dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated to give 6-methoxy-1-methyl-7(R)-5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spriо[4.5]dec-3-yl)-3,4-dehydro-1H-quinolin-2-one as the free base. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.2 (m, 13H), 2.55 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 2H).

Example 37

6-methoxy-1-Methyl-7-(S)-(5(S)-6(R)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4.5] dec-3-yl]-3-4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

Mass Spectrum: m/e = 406.1 (p+l). ^{1}H NMR (D_6 DMSO) δ 1.8-2.35 (m, 8H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.8 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.6 (s, 3H), 8.0 (s, 2H).

0002900-22621209

00781

749

Example 38

6-methoxy-1-Methyl-7(R,S)-(5(R)-6(S)-phenyl-1,7-diaza-spiro [4,5] dec-3-yl]-3-4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochloride.

Mass Spectrum: m/e = 406.1 (p+l). ^{1}H NMR ($CDCl_3$; free base) δ 1.5-2.1 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.52 (m, 2H).)

Preparation 34:

6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

5.74ml of 1.0M BBr_3/CH_2Cl_2 solution was added to a dry CH_2Cl_2 solution of 6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (500mg, 2.62mmol) under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 2 hours, poured into ice water and extracted with ethyl acetate (150ml). The combined organic extract was washed with brine,dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield the title compound as a pink solid (392mg, 84%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.52-2.56 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 3.28 (3H,s), 6.62-6.67 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.72 Hz). m/z (APCI$^-$) 176 (M-1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 2.51 minutes.

Preparation 35:

1-Methyl-6-(1-phenylsulfanyl-cyclopropoxy)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

To a dry toluene solution of [1-Iodo-cyclopropylsulfanyl]-benzene (375mg, 1.36mmol) was added 6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg, 1.13mmol) and silver carbonate (312mg, 1.13mmol) under nitrogen and the reaction mixture was heated to 55°C. It took 3 more additions of the reagents to take the reaction to completion. The reaction was cooled to room temperature, filtered to remove the silver iodide and concentrated under vacuum to yield crude material. This was flash chromatographed using 30% ethyl acetate/ hexane to yield the title compound as a viscous oil (64mg, 17% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.33 (2H, m), 1.41-1.43 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 2.83-2.87 (2H, m), 3 31 (3H, s), 6.86-6.99 (4H, m), 7 20-7.31 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 326 (M+1) HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 6.59 minutes.

Preparation 36:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Naphthalene (1.0g, 7.85mmol) was dissolved in THF (7.5ml) under nitrogen and freshly cut lithium metal (54mg, 7.85mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature until a dark green solution of lithium naphthalenide was obtained. This solution

USER/DOCS/LA1/92/LP/92/A4694.1.DOC / 14788 / PCT/EP92/02209

000290 • 22621209

750

was cooled to –78°C, then 1-Methyl-6-(1-phenylsulfanyl-cyclopropoxy)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (170mg, 0.53mmol) in THF was added over 1 minute. The reaction was stirred for 17 minutes and then water and ethyl acetate were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extract was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using 30% ethylacetate/hexane to give the title compound (42mg, 36% yield).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.72-0.75 (4H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.66-3.70 (1H, m), 6.82-6.92 (3H, m). m/z (APCI$^+$) 218 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.713min.

Preparation 37:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

TFA (1.38ml) solution of hexamethylenetetramine (58mg, 0.42mmol) was heated to 70°C for 1hour under nitrogen. Another TFA (0.69ml) solution of 6-Cyclopropoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (30mg, 0.138mmol) was then added to the above at room temperature and the reaction mixture was heated to 65°C for an overnight. It was then cooled to room temperature, quenched with water and extracted with ethyl acetate (30ml). The combined fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed using 40% ethylacetate/hexane to yield the title compound as a solid (13 mg, 37% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.84-0.87 (4H, m), 2.64-2.267 (2H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.80-3.85 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.39 (1H, s), 10.33 (1H, s). m/z (APCI$^+$) 246 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.454min.

Example 39:

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (0.5ml) solution of 6-Cyclopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-carbaldehyde (12.5mg, 0.051mmol) and 2(S)-Phenyl-piperidin-3(S)-ylamine (13.5mg, 0.077mmol) was heated to reflux for 3hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and sodium triacetoxyborohydride (32.4mg, 0.153mmol) was added and left stirring at room temperature for an overnight. The reaction was concentrated and the residue chromatographed using 5% methanol/ methylene chloride to yield the free base of the title compound (9mg, 44%yield). The dihydrochloride salt was made using 1.0M HCl/Et_2O (45μl)

0002390 22621205

to give the title compound. ^{1}H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 0.66-0.89 (4H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.21-2.23 (1H, m), 2.57-2.60 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 2.70-3.16 (2H, m), 3.29-3.32 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.51 (2H, d, J=13.8Hz), 3.63-3.66 (1H, m), 4.19 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.19-7.35 (5H, m). m/z ($APCI^+$) 406 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.701min.

Example 40:

7-[(2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

A dry toluene (5ml) solution of 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (150mg, 0.687mmol) and 2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamine (200mg, 1.03mmol) was heated to reflux for 2hours and then cooled to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (437mg, 2.06mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 2-10% methanol/ methylene chloride to yield the title compound (218mg, 80% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.52-1.56 (1H, m), 1.62-1.69 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.33-3.38 (1H, m), 3.40 (1H, d, J=13.9Hz), 3.46 (3H, s), 3.67 (1H, d, J=13.9Hz), 4.16 (1H, d, J=1.7Hz), 6.49 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.23-7.27 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 398 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 3.978min. The dihydrochloride salt was prepared by using 1.0M HCl/ Et_2O and obtained as a solid.

Example 41:

6-Methoxy-1-methyl-7-[1-(2-oxo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin)-7-yl]methyl-2-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

The reaction used for the preparation of 7-[[2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one also yielded the title compound (82mg, 19% yield). m/z ($APCI^+$) 601 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 5.436min.

0002902 "02620205

Example 42:

7-[(2S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Preparative HPLC chiral separation of 7-[(2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg) yielded the title compound (72mg). ^{1}H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.48-1.59 (1H, m), 1.61-1.86 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 2.56-2.59 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.84-2.86 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.41 (1H, d, J=14.1Hz), 3.51 (3H, s), 3.65 (1H, d, J=14.1Hz), 3.98 (1H, d), 6.51 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 398 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.221min.

Preparation 38:

6-Ethoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

1.0M potassium t-butoxide/THF (5.65ml, 5.65mmol) was added to 6-Hydroxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (200mg, 1.13mmol) followed by the addition of ethyl iodide (452 μl, 5.65 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2hours and heated to 45°C for an overnight. The salts were filtered off, rinsed with ethyl acetate and the combined filtrate was concentrated down to a residue. This was chromatographed using 1:1 ethylacetate/ hexane to yield the title compound as a white solid (76mg, 33% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 2.56 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.96 (2H, q, J=7 0Hz), 6.71 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.7Hz). m/z (APCI$^+$) 206 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.453min.

Preparation 39:

6-Ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure used for the preparation of 6-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde as a yellow solid. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (3H, t, J=7.0Hz), 2.65 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.38 (3H, s), 4.14 (2H, q, 7.1Hz), 6.81 (1H, s), 7.42 (1H, s), 10.45 (1H, s). m/z (APCI$^+$) 233.9 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.167min.

002112 22.062000

00765

753

Example 43:

6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (3.88ml) solution of 6-Ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (90mg, 0.386mmol) and 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamine (102mg, 0.579 mmol) was heated to reflux for 2 hours and cooled down to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (245mg, 1.158 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 5-10% methanol/ methylene chloride to yield the free base of the title compound as a viscous gum (122 mg, 81% yield). The title compound was obtained using 1.0M HCl/Et_2O (620µl) and filtering the precipitate. ^1H NMR (free base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (3H, t, 7.0Hz), 1.42-1.45 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.27 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=13.9Hz), 3.58 (1H, d, J=13.9Hz), 3.67 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=2.1Hz), 6.46 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.18-7.28 (5H, m). m/z ($APCI^+$) 394 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 4.436min.

Example 44:

6-Hydroxy-1-methyl-7-[(2S-phenyl-piperidin-3S-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (9.0ml) solution of 6-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-1, 2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (200 mg, 0.976 mmol) and 2S-phenyl-piperidin-3S-ylamine (258 mg, 1.46 mmol) was heated to reflux for 2 hours and cooled down to room temperature Sodium triacetoxyborohydride (620 mg, 2.93 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for an overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was redissolved in ethylacetate and washed once with dilute sodium bicarbonate. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated down under reduced pressure to an oil. 1.95ml of 1.0 M HCl/ Et_2O addition yielded a dark solid which was crystallized from Isopropanol/ Isopropylether to yield the title compound as yellow crystals (270 mg, 63% yield) ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.97-2.01(1H,m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.45-2.48 (1H,m), 2.49-2.52 (1H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=13.3Hz), 4.03 (1H, bs), 4 12 (1H, d, J=13.1Hz), 5.01 (1H, bs), 6 62 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.53-7.55 (3H, m), 7.69-7.70 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 366 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5µM, 125 x 4mm column), 3.006min.

000290 • 22621209

Example 45:

7-([2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamino]-methyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one Dihydrochloride

A dry toluene (5ml) solution of 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (115 mg, 0.561 mmol) and 2R,S-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3R,S-ylamine (163 mg, 0.841 mmol) was heated to reflux for 2 hours and then cooled to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (357mg, 1.68mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed using 5-15% methanol/ methylene chloride to yield the free base of the title compound (120mg, 58% yield). The title compound was made by using 1.0M HCl/ Et2O and obtained as an off-white solid. ^{1}H NMR (free-base, 400MHz, $CDCl_3$) δ 1.50-1.54 (1H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.30 (1H, d, J=14.1Hz), 3.37 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.58 (1H, d, J=14.1Hz), 4.12 (1H, d, J=1.5Hz), 6.47 (1H, s), 6 64 (1H, s), 6.96-7 01 (2H, m), 7.23-7 28 (2H, m). m/z (APCI$^+$) 384 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 3.592min.

Preparation 40:

7-Iodo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Silver trifluoroacetate (2.32 g, 10.48mmol) was added to a dry methylene chloride (100 ml) solution of 6-Methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (1.0 g, 5.24 mmol) followed by the dropwise addition of methylene chloride (100 ml) solution of Iodine (1.33g, 10.48 mmol) over 15 minutes. The reaction mixture was stirred overnight and the precipitated silver iodide salts were filtered off. The filtrate was concentrated down to a residue which was chromatographed using 50% ethylacetate/ hexane to yield the title compound (795mg, 48% yield). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.57-2.61 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.31 (1H, s). m/z (APCI$^+$) 318 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.959min.

Preparation 41:

(3R, S-5R, S-6S)-3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-(tert-butoxycarbonyl) aza-spiro[4.5]decane

A mixture of (5R,S-6S)-6-Phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0g, 3.17mmol), 7-Iodo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (2.51g, 7.93mmol), tetra-n-butylammonium chloride (0.88g, 3.17mmol), lithium chloride (14mg, 0.032mmol) and potassium formate (0.81g, 9.61mmol) in dimethylformamide (40ml)

5021292 - 062000

00767

755

was degassed and kept under nitrogen. Palladium acetate (80mg, 0.32mmol) was added and the mixture was degassed and stirred at 60°C for 15 hours, then further 7-Iodo-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.5g, 1.58 mmol), potassium formate (0.4g, 4.8mmol) and palladium acetate (40 mg, 0.16 mmol) were added. The mixture was stirred at 60°C for an overnight, cooled and filtered The solvent was evaporated under reduced pressure, water (100ml) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x100ml). The combined organic fractions were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with 35% ethyl acetate/ hexane to yield the title compound as a white solid (580mg, 38% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.59 (2H, m). 2.70 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.78 (3H m), 3.83-3.85 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.26 (1H, m), 5.34 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.57-7.60 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 507.5 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 7.414min.

0002390 · 22621209

Example 46:

(3R,S-6S-5R,S) 3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane Hydrochloride

Trifluoroacetic acid (0.230 ml) was added dropwise to a stirred, cooled (0°C) solution of (3R,S-5R,S-6S)-3-(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-6-phenyl-1-oxa-7-(tert-butoxycarbonyl) aza-spiro[4.5]decane (45 mg, 0.89 mmol) in dichloromethane (6 ml) and the mixture was stirred at room temperature for an overnight. The mixture was poured into water (10 ml), the pH was adjusted to 10.0 with aqueous sodium hydroxide (4 M) and the mixture was extracted with dichloromethane (3x25ml). The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was redissolved into ethyl acetate and treated with 1.0M HCl/ ether (0.09ml). Resuspending it into isopropanol and filtering it yielded the title compound as a solid (19mg, 49% yield). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.82 (1H, m), 3.20-3.23 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.52 (1H, s), 3.61 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.90 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.28-7.34 (3H, m), 7.45-7.47 (2H, m). m/z ($APCI^+$) 407 (M+1). HPLC (aqueous 200Mm ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5μM, 125 x 4mm column), 4.170min.

Example 47:

S, S - 7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 26 mg of N, N-dimethylaminoacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2 under nitrogen. Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with H_2O. The aqueous layer was extracted once with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow residue was purified first by chromatography on a Biotage Flash 12, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH, then flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with a gradient of 95:5 to 85:15 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 64 mg of the title compound (55%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.65 (1H, m), 1.92 (3H, m), 2.23 (6H, s), 2.56 (2H, t, J=7.24Hz), 2.82 (2H, t, J=7.24Hz), 2.93 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.17 (2H, d, J=4.2 Hz), 3.27 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=15.76Hz), 3.77 (2H, m), 5.98 (1H, d, J=5 8Hz), 6.75 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.27 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=7.3Hz) M/z ($APCI^+$) 485 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.060.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 48:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 2-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 50 mg of the title compound (40%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ m), 1.86 (3H, m), 2.54 (2H, t, J=8.05Hz), 2.82 (2H, t, J=8.05Hz), 2.97 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.77 (3H, m), 3.89 (1H, d, J=15.31Hz), 3.96

0002290 · 2262209

(1H, d, J=15.31Hz), 6.02 (1H, d, J=5.8Hz), 6.73 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.32 (5H, m), 7.56 (2H, m), 7.72 (1H, m), 8.43 (1H, m). M/z (APCI$^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.008.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 49:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 3-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 66 mg of the title compound (53%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.97(3H, m), 2.53 (2H, t, J=7.68Hz), 2.82 (2H, t, J=7.68Hz), 2.99 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=14.11Hz), 3.81 (4H, m), 6.01 (1H, d, J=5.60Hz), 6.73 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.32 (5H, m), 7.53 (2H, m), 8.37 (2H, m). M/z (APCI$^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.690.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 50:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 43 mg of 4-pyridylacetic acid (0.25 mmol) in 670 µl of CH_2Cl_2 Added 139 µl of triethylamine (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel,

WO 03/022296 PCT/EP02/09500

eluting with 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 51 mg of the title compound (41%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.51 (1H, m), 1.88 (3H, m), 2.54 (2H, t, J=7.89 Hz), 2.83 (2H, t, J=7.89 Hz), 2.97 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.26 (3H,. s), 3.83 (3H, s), 3.77 (5H, m), 6.01 (1H, d, J=5.81Hz), 6.74 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.18 (2H, m), 7.32 (3H, m), 7.53 (2H, d), 8.40 (2H, d). M/z ($APCI^+$) 499.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.589.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 51:

S, S -7-[(1-(Imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 31 mg of imidazol-1-yl-acetic acid (0.25 mmol)) in 670 µl of CH_2Cl_2. Added 139 µl of triethylamine (NEt_3) (1.00 mmol) followed by 59 mg of bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride (0.25 mmol). The yellow solution was shaken at room temperature overnight. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and partitioned twice with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH to yield 85 mg of product (70%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.70 (1H, m), 1.96 (3H, m), 2.52 (2H, t, J=7.66 Hz), 2.82 (2H, t, J=7.66 Hz), 2.99 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.81 (3H, m), 4.96 (1H, d, J=16.94Hz), 5.07 (1H, d, J=16.94Hz), 5.92 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.75 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=3.9 Hz), 7.00 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.51 (3H, m). M/z ($APCI^+$) 488.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 2.896.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Imidazol-1-yl-acetic acid methyl ester

Under nitrogen, combined 1.0 g of imidazole (14.7 mmol) with 824 mg of potassium hydroxide (14.7 mmol), 2.0 g of potassium carbonate (14.7 mmol) and 82 mg of benzyltriethylammonium chloride (7.34 mmol) in 40 ml of CH_2Cl_2. Added 695 µl of methylbromoacetate. Reaction is stirred at room temperature for 3 hours. Filtered off solids, rinsed with CH_2Cl_2, and evaporated the filtrate under reduced pressure to give colorless oil. Product is purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40 (Eluent: 95:5

USER3:DOCS:LA31913LPCT:DOC / 147999 / PCT/EP02/05200

PCT/EP02/05200 22.05.2002

759

CH_2Cl_2/CH_3OH), yielding 300 mg of a white solid (27%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 3.75 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.64 (1H, s).

Imidazol-1-yl-acetic acid

Under nitrogen, refluxed 300mg of imidazol-1-yl-acetic acid methyl ester in 12 ml of H_2O for 6 hours. Evaporated in vacuo after cooling to yield 240 mg of white solid (97%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 4.79 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.48 (1H, s), 8.70 (1H, s).

Example 52:

S, S - 6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 95 mg of S, S - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) with 30 mg of 3- (chloromethyl) [1,2,4] oxadiazole (0.25 mmol), 105 µl of diisopropylamine and 2 ml of acetonitrile and shaken overnight. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow gum was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 73 mg of product (63%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.49 (1H, m), 2.03 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.67 (1H, s), 2.80 (2H, m), 3.08 (1H, d, J=11.0Hz), 3.20 (3H, s), 3.33 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.59 (1H, d, J=13.7Hz), 3.63 (1H, d, J=2.9Hz), 3.81 (1H, d, J=14.7), 6.62 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.27 (1H, t, J=7.3Hz), 7.33 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=6.9Hz), 9.10 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 462.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.481.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 53:

S, S - 6-Methoxy-7-[(1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 23.5 µl of 2-bromoethyl methyl ether (0.25 mmol) in 2 ml of acetonitrile. Added 95 mg of S, S -6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was first purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 9:1,1% CH_2Cl_2/CH_3OH/ triethylamine, then by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 9:1, 0.1% CH_2Cl_2/ CH_3OH/

000290 • 236212205

triethylamine to give 26 mg of product (24%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.54 (2H, m), 2.02 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.38 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=13.7Hz), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.29 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 438.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.720.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 54:

S, S - 7-[(1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 21.9 µl of 3-bromo-1, 2-propanediol (0.25 mmol) in 2 ml of acetonitrile. Added 95 mg of S, S, - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine 95 mg of 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was first purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 9:1, 0.1% CH_2Cl_2/ CH_3OH/ triethylamine, then by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 98:2, 0.05% CH_2Cl_2/ CH_3OH/ triethylamine to give 19 mg of product (17%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.52 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.51 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4Hz), 3.20 (3H, s), 3.31 (6H, m), 3.35 (3H, s), 3.68 (1H, d, J=13.1Hz), 3.85 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 454.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.606.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 55:

S, S - 7-[(1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Combined 36 mg of 2-(N, N-Dimethylamino)ethyl chloride (0.25 mmol) with 95 mg of S, S - 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.25 mmol) and 105 µl of diisopropylamine in 2 ml of acetonitrile. Reaction was shaken for 2 days. Removed solvent in vacuo, partitioned residue two times between CH_2Cl_2

761

and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with gradient of 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH to 8:2 CH_3OH/ triethylamine, to give 24 mg of product (21%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.51 (2H, m), 2.02 (3H, m), 2.10 (6H, s), 2.17 (1H, m), 2.50 (4H, m), 2.64 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.88Hz), 3.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.36 (1H, d, J=13.5Hz), 3.44 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=13.7Hz), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 451.3 (M+1) HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.346.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 56:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Dissolved 441 mg of 3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.82 mmol) in 40 ml of EtOH. Added 55 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker for 4.25 hours under 45 lbs. of hydrogen. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 96:4 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 222 mg of racemic product (69%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.60 (3H, m), 2.82 (2H, t, J=7.47Hz), 2.95 (1H, d, J=3.11Hz), 3.26 (3H, s), 3.49 (1H, d, J=7.88Hz), 3.54 (3H, s), 3.73 (1H, d, J=13.1Hz), 4.05 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=4.6Hz), 6.56 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.38 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 406.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.200.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (80/ 20/ 0.025% hexanes/ EtOH/diethylamine, 75 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 8.512 min and the R, R-enantiomer at retention time 12.078 min.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 42:

3-[(6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester

Under nitrogen, combined 606 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (1.80 mmol) with 395 mg of 6-Methoxy-1-

US012 22-050000

762

methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-7-carbaldehyde (1.80 mmol) in 10 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 15 minutes. Added 1.15 g of sodium triacetoxyborohydride (5.40 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture was washed three times with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting first with 1:1 EtOAc/ Hexanes, then with EtOAc to give 323 mg of product (33%). Another lot (241 mg, 25%) is isolated after a second chromatography. M/z (APCI$^+$) 539.9 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 6.367.

Example 57:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 326 mg of 3-[(6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.59 mmol) in 32 ml of EtOH. Added 32 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker for 4.5 hours under 39 pounds of hydrogen. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then CH_3OH, to give 150 mg of racemic product (61%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (6H, s), 1.32 (3H, m), 1.66 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.88(1H, m), 3.16 (3H, s), 3.54 (1H, d, J=13.53Hz), 3.56 (3H, s), 3.72 (1H, d, J=13.52Hz), 4.04 (1H, m), 4.29 (1H, d, J=4.6Hz), 6.27 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.27 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 420.4 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4 522

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (85/ 15/ 0.025% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 80 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 9.358 minutes and the R, R-enantiomer at retention time 13 946 minutes.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 43:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

In a flame-dried flask under nitrogen, 490 mg of 60% sodium hydride (12.26 mmol) was slurried three times with Hexanes, and the Hexanes were syringed off. Added 6.25 ml of N, N-dimethylformamide, followed by 500 mg of 6-Methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (3.06 mmol) and stirred at room temperature for 5 minutes. Chilled in ice-H_2O bath and added 763

USERS\DOCS\LA21\STALPIC\DAM\981\1.DOC / 11:7\69 / PCT\72\72.DOC

002290 - 226212US

µl of methyl iodide (12.26 mmol) dropwise. After 10 minutes, warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours Chilled in ice-H_2O bath and added 20 ml of H_2O dropwise. Extracted three times with 2:1 EtOAc/ toluene. The combined organics were washed with sodium thiosulfate, H_2O and brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent removed in vacuo to crude red oil. Purified on Biotage Flash 40, eluting with 4:1 Hexanes/ EtOAc to give 285 mg of a white solid (45%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (6H, s), 3.16 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=2.28Hz), 6 53 (1H,m), 7 06 (1H, d, J=8.1Hz). M/z (APCI$^+$) 206.0 (M+1).

Preparation 44:

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, combined 282 mg of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.37 mmol) with 10 ml of CH_2Cl_2 and chilled in ice-H_2O bath. Added 4.1 ml of 1.0 M titanium tetrachloride in CH_2Cl_2 (4.1 mmol) dropwise. Stirred in cold for 1.5 hours. Added 186 µl of α,α-dichloromethyl methyl ether (2.06 mmol and stirred in cold for 15 minutes, then at room temperature overnight. Poured over ice-H_2O, extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organics were extracted with brine, sat. $NaHCO_3$, brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent evaporated in vacuo to 269 mg of green solid (91%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (6H, s), 3.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.68 (1H, s), 10.35 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 234.0 (M+1).

Preparation 45:

3-[(6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 288 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.86 mmol) with 200 mg of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.86 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 10 minutes. Added 545 mg of sodium triacetoxyborohydride (2.57 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture was extracted two times with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 336 mg of product (71%). M/z (APCI$^+$) 554.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 8.531.

60212922 .062000

U0775

764

Example 58:

S, S - 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, dissolved 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF. Added 49 mg of 6 - ethoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.20 mmol) and stirred for 45 minutes. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0.60 mmol) and stirred for 40 hours. Diluted with CH_2Cl_2 and extracted with saturated $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and removed solvent under reduced pressure. Purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 85:15 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 40 mg of product (49%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, t, J=7.05Hz), 1.26 (6H, d, J=6.3Hz), 1.43 (1H, d, J=13.28Hz), 1.73 (1H, m), 1.87 (1H,m), 2.22 (1H, d, J=13.49Hz), 2.76 (1H, m), 2.86 (1H, d, J=2.49Hz), 3.17 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.36 (1H, d, J=13.07Hz), 3.65 (1H, d, J=13.28Hz), 3.77 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=2.07Hz), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.25 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 408.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.514.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Example 59:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 279 mg of 3-[(6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.49 mmol) in 28 ml of EtOH. Added 28 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker under 52 lbs. of hydrogen overnight. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 90:10 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 92 mg of racemic product (43%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (3H, t, J=6.85Hz), 1.29 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.98 (2H, m), 2.68 (1H, q, J=8.1Hz), 2.89(1H, q, J=4.4Hz), 3.17 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=13.7Hz), 3.83 (3H, m), 4.07 (1H, q, J=7.9Hz), 4.30 (1H, d, J=4.4Hz), 6.29 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.28 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 434.3 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.172.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (90/ 10/ 0.025% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 45 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S,

0021292.0620000

08226 765

S-enantiomer at retention time 12.915 min and the R, R-enantiomer at retention time 15.159 min.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 46:

6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 2.05 g of 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (10.0 mmol) with 26 ml of CH_2Cl_2. Added 22 ml of 1.0 M boron tribromide in CH_2Cl_2 dropwise over 10 minutes. Stirred at room temperature for 3.5 hours. Poured over ice-H_2O and filtered to give 2.32 g of beige solid. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.25 (6H, s), 3.13 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=2.06Hz), 6.45 (1H, d, J=7.9Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz). M/z (APCI$^+$) 192.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 3.262.

Preparation 47:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 1.16 g of 6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (5.0 mmol) with 10 ml of THF. Added 2.8 g of potassium t-butoxide (25.0 mmol) and stirred for 45 minutes. Added 2.0 ml of ethyl iodide (25.0 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted three times with H_2O, combined organics were dried ($MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 864 mg of yellow solid (78%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (6H, s), 1.41 (3H, t, J=7.05Hz), 3.17 (3H, s), 4.04 (2H, q, J=7.06Hz), 6.43 (1H, d, J=2.07Hz), 6.54 (1H, d, J=8.3Hz), 7.06 (1H, d, J=8.3Hz). M/z (APCI$^+$) 220.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.220.

Preparation 48:

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, added. 3.5 ml of trifluoroacetic acid to 859 mg of hexamethylenetetramine (6.13 mmol) and heated in 70°C oil bath for 1 hour. Added 448 mg of 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one dissolved in 1.0 ml of trifluoroacetic acid Heated at 70°C for 4 hours, then at 50°C for 18 hours. Cooled to room temperature. Added 4.0 ml of H_2O and extracted three times with EtOAc. Combined organics were dried ($MgSO_4$), evaporated in vacuo and purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 2:1 Hexanes/ EtOAc to give 335 mg of a green solid (66%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (6H, s), 1.50 (3H, t, J=7.05Hz), 3.24 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.06Hz), 6.40 (1H, s), 7.68

60212926.060200

00777

766

(1H, s), 10.37 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 248.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.815.

Preparation 49:

3-[(6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 202 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.60 mmol) with 148 mg of 6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.60 mmol) in 6 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 45 minutes. Added 381 mg of sodium triacetoxyborohydride (1.80 mmol) and stirred for 40 hours. The reaction mixture was extracted with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 1:2 EtOAc/ Hexanes to give 279 mg of product (82%). M/z (APCI$^+$) 568.3 (M+1) HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 7.058.

Example 60:

S, S - 6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, dissolved 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF. Added 52 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.20 mmol) and stirred for 1 hour. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0 60 mmol) and slurried overnight. Diluted with CH_2Cl_2 and extracted with sat. $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and removed solvent under reduced pressure. Purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 8:2 CH_2Cl_2/ CH_3OH, and finally with 1:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 40 mg of product (48%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.03 (6H, dd, J=6.02Hz), 1.24 (6H, d, J=3.11Hz), 1.42 (1H, m), 1.80 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.17 (1H, m), 3.34 (1H, d, J=12.66Hz), 3.54 (1H, d, J=12.87Hz), 3.93 (1H, d, J=2.08Hz), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7 26 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 422.4 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.053.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1 0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

000260 - 22621209

00778

767

Example 61:

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride

Dissolved 307 mg of 3-[(6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester (0.53 mmol) in 30 ml of EtOH. Added 30 mg of 10% palladium on carbon and placed on Parr shaker under 42 pounds of hydrogen overnight. Filtered over celite, rinsed catalyst with EtOH several times and evaporated the filtrate under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 95:5 CH_2Cl_2/ CH_3OH, then 1:1 CH_2Cl_2/CH_3OH to give 148 mg of racemic product (63%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (6H, dd, J=19.5Hz), 1.28 (6H, s), 1.38 (1H, m), 1.82 (5H, m), 2.83 (1H, q, J=8.1Hz), 2.90 (1H, d, J=4.57Hz), 3.13 (3H, s), 3.49 (1H, d, J=13.29 Hz), 3.71 (1H, d, J=13.7Hz), 4.03 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=4.57Hz), 4.37 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.30 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 448.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.428.

The enantiomers were separated by chiral preparative HPLC (90/ 10/ 0.05% Hexanes/ Isopropanol/ Diethylamine, 100 ml/ min, Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm) to give the S, S-enantiomer at retention time 8.832 minutes and the R, R-enantiomer at retention time 12.563 minutes.

The dihydrochloride salts were prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 50:

6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Under nitrogen, combined 1.16 g of 6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (5.0 mmol) with 10 ml of THF. Added 2.8 g of potassium t-butoxide (25.0 mmol) and stirred for 45 minutes. Added 2.5 ml of 2-Iodopropane (25.0 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted with H_2O, combined organics were dried ($MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 490 mg of yellow solid (42%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (12H, m), 3.17 (3H, s), 4.54 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=2.28Hz), 6.53 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz). M/z (APCI$^+$) 234.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.648.

USERSDOCSNJA1\RICHJ\DOC\1479877\CUSTOM.DOC

0002900.0262209

00779

768

Preparation 51:

6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde

Under nitrogen, added 3.5 ml of trifluoroacetic acid to 880 mg of hexamethylenetetramine (6.30 mmol) and heated in 70°C sand bath for 1 hour. Added 490 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one dissolved in 1.5 ml of trifluoroacetic acid. Heated at 70°C for 1 hour, then at 50°C for 18 hours. Cooled to room temperature. Added 4.5 ml of H_2O and extracted three times with EtOAc. Combined organics were dried ($MgSO_4$), evaporated in vacuo and purified by chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 2:1 Hexanes/ EtOAc to give 241 mg of a green solid (49%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (6H, s), 1.41 (6H, d, J=6.22Hz), 3.21 (3H, s), 4.68 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.66 (1H, s), 10.33 (1H, s). M/z (APCI$^+$) 262.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.060.

Preparation 52:

3-[(6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid phenyl ester

Under nitrogen, combined 202 mg of 3-Amino-2-phenyl-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester (0.60 mmol) with 157 mg of 6- Isopropoxy -1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde (0.60 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and stirred for 1 hour. Added 381 mg of sodium triacetoxyborohydride (1.80 mmol) and stirred for 1 week. Partitioned between CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Flash 40, eluting with 97.5/ 2.5 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 312 mg of product (89%). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 7.476.

Example 62:

S, S -7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dihydrochloride

Under nitrogen, combined 50 mg of S, S- 2-Phenyl-piperidin-3-ylamine (0.20 mmol) with 49 mg of 7-Isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carbaldehyde (0.20 mmol) in 1.5 ml of CH_2Cl_2 and 0.5 ml of DMF and stirred at room temperature for 15 minutes. Added 127 mg of sodium triacetoxyborohydride (0.60 mmol) and stirred overnight. Diluted reaction with CH_2Cl_2 and extracted twice with sat. $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a Biotage Flash 40, eluting with 9:1 CH_2Cl_2/ CH_3OH to give 39 mg of product (48%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.03 (6H, dd,

USER/DOCKLAT/SEL/EXPIRATION/ DOC / NUMB / PCT/US02/ EXP

DOCKET - 22621206

J=8.10Hz), 1.42 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.74 (3H, m), 2.88 (1H, d, J=2.7Hz), 3.16 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.32 (1H, d, J=13.08Hz), 3.50 (1H, d, J=13.08Hz), 3.92 (1H, d, J=2.3Hz), 4.40 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.25 (5H, m). M/z (APCI$^+$) 408.6 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.147.

The dihydrochloride salt was prepared by dissolving the product in CH_3OH, adding 1 ml of 1.0 M HCl in Et_2O, and evaporating under reduced pressure.

Preparation 53:

3-Chloro-N-(3-methoxy-phenyl)-propionamide

Under nitrogen, added 4.5 ml of m-anisidine (0.04 mol) to a vigorously stirred mixture of 25 ml of CH_2Cl_2 and 25 ml of sat. $NaHCO_3$. Added 3.82 ml of 3-chloropropionyl chloride dropwise over 15 minutes, at a rate to prevent reflux. Stirred for 15 minutes after addition completed, separated layers, extracted aqueous layer with CH_2Cl_2, dried combined organics ($MgSO_4$), and evaporated solvent off under reduced pressure to give 7.93 g of tan solid (93%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.78 (2H, t, J=6.23Hz), 3.77 (3H, s), 3.85 (2H, t, J=6.44Hz), 6.65 (1H, dd, J=8.30Hz), 6.94 (1H, d, J=7.89Hz), 7.21 (3H,m). M/z (APCI$^+$) 215.9, 213.9 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.131.

Preparation 54:

7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen with outlet to back of hood, added 12.37 g of aluminum chloride powder (0.093 mol) to 7.93 g of 3-Chloro-N-(3-methoxy-phenyl)-propionamide (0.037 mol). Placed in preheated 160°C sand bath, and heated for 4 hours, raising bath temperature to 200°C, until no more HCl is observed. Cooled to room temperature, chilled in ice bath and cautiously added ice-H_2O. Extracted three times with EtOAc, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Purified by flash chromatography on 230-400 Å mesh silica gel, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 3.3 g of beige solid (55%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.80 (2H, q, J=6.23Hz), 2.88 (2H, t, J=6.85Hz), 6.23 (1H, d, J=2.49Hz), 6.44 (1H,q, J=2.49Hz), 7.00 (1H, d, J=8.09Hz). M/z (APCI$^+$) 163.7 (M+1).

Preparation 55:

7-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 3.2 g of 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (0.0196 mol) with 25 ml of THF. Added 5.1 g of potassium t-butoxide (0.0451 mol) and stirred for 1.25 hours. Added 4.3 ml of dimethyl sulfate (0.0451 mol), followed by 10 ml of THF and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted three times with H_2O,

US02292209 05000000

770

dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Purified by chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 1.7 g of white solid (45%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.62 (2H, q, J=5.39Hz), 2.83 (2H, q, J=6.85Hz), 3.32 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=2.49Hz), 6.54 (1H, d, J=1.87Hz), 7.05 (1H, d, J=7.68Hz). M/z ($APCI^+$) 192.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.068.

Preparation 56:

7-Hydroxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 1.3 g of 7-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (6.8 mmol) with 18 ml of CH_2Cl_2. Added 15 ml of 1.0 M boron tribromide in CH_2Cl_2 (15.0 mmol) dropwise over 3 minutes. Stirred reaction for 5 hours, poured over ice-H_2O, stirred for 15 minutes and filtered 818 mg of off-white solid (68%). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.56 (2H, t, J=7.68Hz), 2.78 (2H, t, J=6.85Hz), 3.29 (3H, s), 6.45 (1H, d, J=6.09Hz), 6.54 (1H, d, J=2.07Hz), 6.98 (1H, d, J=8.09Hz). M/z ($APCI^+$) 178.0 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 2.628.

Preparation 57:

7-Isopropoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

Under nitrogen, combined 818 mg of 7-Hydroxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (4.62 mmol) with 7 ml of THF. Added 2.59 g of potassium t-butoxide (23.1 mmol) and stirred thick suspension for 1 hour. Added 2.3 ml of 2-Iodopropane (23.1 mmol) and stirred for 9 days. The reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted three times with H_2O, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. Residue was purified by chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 3:1 Hexanes/ EtOAc to give 408 mg of colorless oil (41%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (6H, d, J=6.02 Hz), 2.59 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.29 (3H, s), 4.51 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=2.49Hz), 6.51 (1H, d, J=1.87Hz), 7.00 (1H, m). M/z ($APCI^+$) 220.2 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 5.044.

Preparation 58:

7-Isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carbaldehyde

Under nitrogen, added 3.0 ml of trifluoroacetic acid to 771 mg of hexamethylenetetramine (5.50 mmol) and heated in 70°C sand bath for 1 hour. Added 402 mg of 7-Isopropoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one dissolved in 1.0 ml of trifluoroacetic acid. Heated at 70°C for 5 hours, then at 50°C overnight. Cooled to room temperature, added 3.6 ml of H_2O. Partitioned with EtOAc three times, dried ($MgSO_4$), and

6021292 • 052000

771

evaporated under reduced pressure. Residue was purified by flash chromatography on Biotage Flash 40, eluting with 1:1 EtOAc/ Hexanes to give 169 mg of white solid (37%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (6H, d, J=6.02 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.88Hz), 2.86 (2H, t, J=6.85Hz), 3.36 (3H, s), 4.66 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.62 (1H, s), 10.34 (1H,s). M/z (APCI$^+$) 248.1 (M+1). HPLC (aqueous 200mM ammonium acetate buffer/ acetonitrile gradient, 3.0 ml/min, Hewlett Packard ODS Hypersil 5 uM, 125 x 4mm column) 4.802.

Preparation 59

6-methoxy-1 methyl-3,3-spirocyclopropyl-1,3-dihydroindol-2-one

To a stirred ice cold solution of 6-methoxyindole (1.97 g, 11.1 mmol) in 60 mL of dry DMF was added sodium hydride (60% in mineral oil, 0.97 g, 24.4 mmol) The suspension was stirred for 10 minutes. To the resultant gray mixture was added dropwise 1,2-dibromoethane (3.34 g, 17.7 mmol) and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched with 25 mL of water. The solution pH was adjusted with saturated aqueous bicarbonate solution and the mixture was extracted with EtOAc, washed with brine and the extracts were dried with Na_2SO_4. The mixture was filtered and concentrated to a syrup. Silica gel chromatography (1:3 EtOAc/hexanes) gave 1.5 g (68%) of the title compound. Mass spectrum m/e M+H = 204.

Preparation 60

6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde.

To a stirred ice-cold solution of 6-methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-1,3-dihydroindol-2-one (0.41 g, 2.0 mmol) in 60 mL of CH_2Cl_2 was added TiCl4 (20 mL of a 1 M soln in CH_2Cl_2, 20 mmol) followed by α,α-dichloromethyl methyl ether (0.91 mL, 10.1 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature and was then quenched with 20 mL of water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and the combined organic portions were washed successively with satd $NaHCO_3$, brine and water, dried with Na_2SO_4, and concentrated. The crude product was chromatographed on silica gel eluting with 50% ethyl acetate in hexane to afford 450 mg (98%) of the desired product as a yellow solid. Mass spectrum m/z 232 p+1.

Example 63

6-Methoxy-1-methyl-.3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one

By a procedure similar to the previous examples 1 and 2: 352 mg (2.00 mmole) cis-(2S,3S)-3-amino, 2-phenylpiperidine and 455 mg (1.97 mmole) 6-Methoxy-1-methyl-3,3-spirocyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbaldehyde were converted to the above

USERS\DOCS\LA21931\LA21931.DOC / 147997 / PC197297 TC03

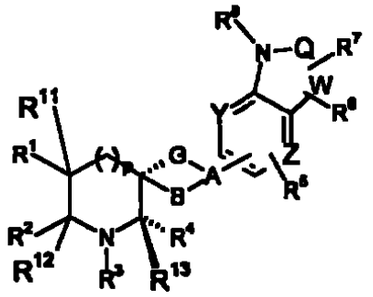
0021292 · 0020000

named product as the hydrochloride in 33 % overall yield (302 mg). Mp 244-246°C MS, APCI m/e 392 (p+1).

0002900.2262120

CLAIMS

1. A compound of the formula



I

wherein Q is C=NH, $C=CH_2$, C=S, C=O, SO or SO_2;

A is CH, CH_2, $C(C_1-C_6)$alkyl, $CH(C_1-C_6)$alkyl, $C(CF_3)$ or $CH(CF_3)$, with the proviso that when B is present, A must be either CH, $C(C_1-C_6)$alkyl or $C(CF_3)$;

B is absent or is methylene or ethylene;

each of Y and Z is N or CH, with the proviso that Y and Z can not both be N;

G is $NH(CH_2)_q$, $S(CH_2)_q$ or $O(CH_2)_q$, wherein q is zero or one;

W is a one carbon linking group (i.e., methylene) or a saturated or unsaturated two or three carbon linking group, wherein each of the foregoing W groups can optionally be substituted with one substituent R^7 or two substituents R^7 and R^6, or W is a one carbon linking group that forms, together with a 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group that forms, together with a separate 1, 2 or 3 carbon chain, a fused 3, 4 or 5 membered ring, respectively;

or W is a saturated two carbon chain linking group, wherein one of the two carbons in the chain forms, together with a separate 2, 3, 4 or 5 carbon chain, a 3, 4, 5 or 6 membered spiro ring, respectively;

p is zero, one or two;

R^3 is selected from hydrogen, COR^9, CO_2R^9, optionally substituted phenyl, optionally substituted heterocyclic rings, and optionally substituted (C_1-C_6)alkyl wherein one of the CH_2 groups of said (C_1-C_6) alkyl may optionally be replaced with a sulfur, oxygen or carbonyl group and wherein said (C_1-C_6)alkyl can optionally be substituted with from one to three substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from hydroxy, oxo, phenyl-(C_1-C_2)alkoxy, phenyl, cyano, halo, optionally substituted heterocyclic rings, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, NR^9R^{10}, and (C_1-C_6)alkoxy

EXPRESS MAIL NO. EM574123924US

002900 - 226221209

optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 are selected, independently, from 3 to 7 membered saturated or unsaturated monocyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, and 8 to 12 membered saturated or unsaturated bicyclic rings containing from 1 to 4 ring heteroatoms, wherein said heteroatoms are selected, independently, from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that there can not be two adjacent ring oxygen atoms or two adjacent ring sulfur atoms in either the monocyclic or bicyclic heterocyclic rings, and with the proviso that heterocyclic rings formed from NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$ must contain at least one nitrogen atom;

and wherein the heterocyclic rings of R^3 and the heterocyclic ring substituents on the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, independently selected from oxo, hydroxy, thioxo, halo, cyano, phenyl, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, NR^9COR^{10}, $(CH_2)_mOR^9$, wherein m is zero, one or two, and $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from halo, CF_3, methoxy and phenyl;

and wherein the phenyl groups of R^3 and the phenyl substituents in the alkyl groups of R^3 can optionally be substituted with one or more substitutents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, CF_3, $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, wherein m is zero, one or two, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $CO_2NR^9R^{10}$, COR^9, CO_2R^9, $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, $(C_1$-$C_6)$alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and $(C_2$-$C_6)$alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

each of R^1, R^8, R^{11}, R^{12} and R^{13} are selected, independently, from hydrogen and $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero, one or two substituents, that are selected, independently, from hydroxy, oxo, $(C_1$-$C_6)$alkoxy and cyano;

or R^1 and R^2, together with the carbon atoms to which they are attached, or R^2 and R^3, together with the carbon and nitrogen to which they are attached, respectively, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or R^1 and R^2, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^1 and R^2 or by R^2 and R^3 can be substituted with one or more substituents, preferably with

6021292 050200

zero substituents or one substituent, independently selected from halo, oxo, NR^9R^{10}, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkoxy optionally subatituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

or R^{12} and R^{13}, together with the carbon atoms to which they are attached, form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring containing one or two heteroatoms that are selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, or R^{12} and R^{13}, together with the carbons to which they are attached, form a 5 or 6 membered, saturated or unsaturated carbocyclic ring, and wherein said heterocyclic and carbocyclic rings formed by R^{12} and R^{13} can be substituted with one or more substituents, preferably with zero substituents or one substituent, independently selected from NR^9R^{10}, halo, phenyl-S-, phenyl-SO-, phenyl-SO_2-, oxo, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms:

with the proviso that no more than one of R^1 and R^2, R^2 and R^3, and R^{12} and R^{13} can form a ring;

R^4 is selected from phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-thienyl, and pyrimidyl, wherein R^4 can be optionally substituted with one or more substituents, preferably with zero or one substituent, selected, independently, from halo, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_2-C_8) alkenyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

R^6 and R^8 are selected, independently, from hydrogen, -SO(C_1–C_8)alkyl, -SO_2-(C_1-C_8)alkyl, -SO-aryl, -SO_2–aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_8)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_8)alkoxy, phenyl-(C_1-C_3)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

R^6 and R^7 are selected, independently, from -SO(C_1–C_8)alkyl, -SO_2-(C_1–C_8)alkyl, -SO-aryl, -SO_2–aryl, CF_3, halo, phenyl, phenyl-(C_1-C_2)alkyl, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, pyridyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with from one to

00288691.DOC 01-22-02

seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents selected, independently, from hydroxy, oxo, (C_1-C_6)alkoxy, phenyl-(C_1-C_2)alkoxy, phenyl, cyano, chloro, bromo, iodo, NR^9R^{10}, NR^9COR^{10}, $NR^9CO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, COR^9 and CO_2R^9;

each R^9 and each R^{10} is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, phenyl and CF_3;

or R^9 and R^{10}, when R^3 is NR^9R^{10} or $CONR^9R^{10}$, can form, together with the nitrogen to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom;

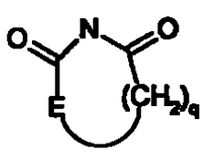
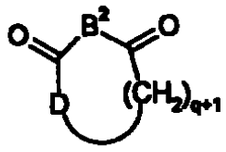
and wherein the phenyl groups in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 and the phenyl moiety of phenyl (C_1-C_2)alkyl in the definition of R^5, R^6, R^7 and R^8 can optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with from one to seven fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms;

with the proviso that: (a) R^6 can not be halo, hydroxy, cyano, aryloxy, heteroaryloxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_6)alkoxy or methyl substituted with from 1-3 fluorine atoms; and (b) when Q is C=O or C=S, and Y and Z are both carbon, and W is a methylene, ethylene or propylene group that is optionally substituted with (C_1–C_6)alkyl or fluoro substituted (C_1-C_6)alkyl, and all of R^1, R^2, R^{11}, R^{12} and R^{13} are hydrogen, and R^5, R^6, R^7, and R^8 are selected from hydrogen, halo, (C_1–C_6) alkyl optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, (C_1–C_6) alkoxy optionally substituted with from 1 to 7 fluorine atoms, then R^3 can not be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein R^3 is an optionally substituted heterocyclic ring, or an alkyl group substituted with an optionally substituted heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring is selected from the following: pyrimidinyl, benzoxazolyl, 2,3-dihydro-3-oxobenzisosulfonazol-2-yl, morpholin-1-yl, thiomorpholin-1-yl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, furyl, pyridyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, quinolyl, thiazolyl, and thienyl, and groups of the formulas

000290.226125099


and


wherein B^2 and D are selected from carbon, oxygen and nitrogen, and at least one of B^2 and D is other than carbon; E is carbon or nitrogen; q is an integer from 1 to 5; any one of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be optionally substituted with (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6) spiroalkyl; and either any one pair of the carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may be bridged by a one or two carbon atom linkage, or any one pair of adjacent carbon atoms of said $(CH_2)_q$ and $(CH_2)_{q+1}$ may form, together with from one to three carbon atoms that are not members of the carbonyl containing ring, a (C_3-C_6) fused carbocyclic ring.

3. A compound according to claim 1, wherein B is absent and A is CH_2.

4. A compound according to claim 1, wherein Q is a carbonyl group.

5. A compound according to claim 1, wherein Y and Z are both CH.

6. A compound according to claim 1, wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_2$.

7. A compound according to claim 1, wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_2.

8. A compound according to claim 1, wherein R^3 is hydrogen.

9. A compound according to claim 1, wherein R^3 is CO_2R^8.

10. A compound according to claim 1, wherein B is absent, G is NH and A is CH_2.

11. A compound according to claim 1, wherein W is ethylene.

12. A compound according to claim 1, wherein R^4 is phenyl.

13. A compound according to claim 1, wherein R^4 is phenyl and R^5 is hydrogen.

14. A compound according to claim 1, wherein p is one.

15. A compound according to claim 1, wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl.

16. A compound according to claim 1, wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

17. A compound according to claim 1, wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

18. A compound according to claim 1, wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from methyl and ethyl.

19. A compound according to claim 1, wherein Y is CH.

20. A compound according to claim 3, wherein Q is a carbonyl group.

21. A compound according to claim 1, wherein Y is CH and Z is nitrogen

22. A compound according to claim 2, wherein Q is a carbonyl group.

6021299.062000

23. A compound according to claim 2, wherein Y is CH and Z is CH.

24. A compound according to claim 1, wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

25. A compound according to claim 1, wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

26. A compound according to claim 1, wherein Q is SO.

27. A compound according to claim 1, wherein Q is SO_2.

28. A compound according to claim 1, wherein Y is nitrogen and Z is CH.

29. A compound according to claim 1, wherein Q is C=S.

30. A compound according to claim 3 wherein R^6 is hydrogen.

31. A compound according to claim 1 wherein R^3 is a heterocyclic ring.

32 A compound according to claim 1 wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring.

33. A compound according to claim 1 wherein R^3 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring selected from imidazolyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, benzoxazol-2-yl, and 5-oxo-pyrrolidin-2-yl.

34. A compound according to claim 1 wherein R^4 is optionally substituted pyridyl.

35. A compound according to claim 1 wherein R^2 and R^{12} are selected from (C_1-C_3)alkyl.

36. A compound according to claim 32 wherein Q is a carbonyl group.

37. A compound according to claim 2 wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_3$.

38. A compound according to claim 2 wherein B is ethylene, A is CH and G is SCH_3.

39. A compound according to claim 3 wherein R^3 is hydrogen.

40. A compound according to claim 3 wherein B is ethylene, A is CH and G is $NHCH_3$.

41. A compound according to claim 3 wherein R^3 is CO_2R^6.

42. A compound according to claim 3 wherein G is NH.

43. A compound according to claim 3 wherein W is ethylene.

44. A compound according to claim 3 wherein R^4 is phenyl.

45. A compound according to claim 3 wherein R^4 is phenyl and R^6 is hydrogen.

46. A compound according to claim 3 wherein p is one.

47. A compound according to claim 3 wherein R^3 is (C_1-C_6)alkyl.

WO 98/02437 PCT/IB97/00902

00750
779

48. A compound according to claim 3 wherein R^2 is (C_1-C_6)alkyl wherein the stereochemical configuration at the chiral carbon to which R^2 is attached is "S".

49. A compound according to claim 3 wherein R^4 is 2-, 3- or 4-pyridyl.

50. A compound according to claim 3 wherein R^2 and R^{12} are selected, independently, from hydrogen, methyl, ethyl and propyl.

51. A compound according to claim 3 wherein both R^2 and R^{12} are other than hydrogen.

52. A compound according to claim 3 wherein Y is CH.

53. A compound according to claim 3 wherein Y is CH and Z is CH.

54. A compound according to claim 2 wherein Y is CH and Z is nitrogen.

55. A compound according to claim 3 wherein Q is C=O and W is methylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

56. A compound according to claim 3 wherein Q is C=O and W is ethylene optionally substituted with one or two substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl and CF_3.

57. A compound according to claim 3 wherein Q is SO.

58. A compound that is selected from isomers and mixtures of isomers of the following compounds, wherein said isomers or mixtures of isomers have the stereochemistry depicted in structural formula I:

7-[(1-Dimethylaminoacetyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[2-phenyl-1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Cyclopropoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-methoxy-benzyl)-(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[1-(Imidazol-1-yl-acetyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

WO 2006/092722 PCT/IB2006/050000

00781

780

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl- piperidin-1-yl]-2-pyridin-3-yl-ethanone;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyridin-4-yl-ethanone;

2-Imidazol-1-yl-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone;

2-Dimethylamino-1-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-ethanone

3-(2-Benzyloxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-8-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

1-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzylamino)-2-phenyl-piperidin-1-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-ethanone;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-(1-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1- methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

7-[[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Chloro-2-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-2-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Dibenzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxy-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-chroman-4-one;

(5-Methyl-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2,2-Dimethyl-chroman-6-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(1H-Benzoimidazol-5-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

1-[2-[(2-Phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-phenyl]-pyrrolidin-2-one;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-[3-(pyridin-2-yloxy)-benzyl]-amine

[3-(4-Methoxy-phenoxy)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amine;

Furan-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

WO 2005/021522 PCT/US2004/028000

(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-thiophen-3-ylmethyl-amine;

(3-Methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Benzofuran-2-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Ethyl-furan-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

8-Methoxy-7-[[1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3-Phenoxy-benzyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

Furan-3-ylmethyl-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5,7-Dimethoxy-1H-indol-4-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(5-Methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(4-Oxy-quinoxalin-2-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(2-Phenyl-piperidin-3-yl)-quinoxalin-2-ylmethyl-amine;

7-[[1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-[2-phenyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-3-yl]-amine;

6-Ethoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

3-(2-Cyclopropoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-8-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]decane;

[1-(2-Methoxy-ethyl)-2-phenyl-piperidin-3-yl]-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl)-amine;

8-Hydroxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-3-ylamino]-methyl]-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(8-phenyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

000290 · 22621205

~~60733~~
782

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

[3-Chloro-2-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Ethoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Isopropoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

7-Isopropoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-{[1-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-{[1-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl}-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

60212922 · 062000

783

7-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-7-[(1-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(1-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

1-Ethyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin 2-one;

1-Methanesulfonyl-6-methoxy-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

8-Fluoro-6-methoxy-1,4,4-trimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,4-dimethyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-2-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(1-phenyl-6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b- tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

US20020022629A1 DOC / 147869 / PCT/IB01/00 XXX

US20020022629A1 062000

08735
784

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-yl-methyl)- (2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

7-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

5-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-1,3,-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one;

5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphthyridin-2-one;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one; and

6-Methoxy-1-methyl-7-(6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

59. A compound that is selected from isomers and mixtures of isomers of the following compounds, wherein said isomers or mixtures of isomers have the stereochemistry depicted in structural formula I:

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-6-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Isopropyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(6-Tert-butyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

WO 2006/002209 PCT/US2005/022621

7-[(6-Isobutyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,4']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

(6-Methoxy-1-methyl-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thiobenzo[c [1,2]thiazin-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-3-methyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(1-phenyl-6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclohexane-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopentyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-5-[(2-(-4-fluorophenyl)-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclobutyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-Methoxy-1-methyl-,3,3-cyclopropyl-6-[(6-methyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

6-Methoxy-1,3-dimethyl-5-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1,1a,3,7b-tetrahydro-3-aza-cyclopropa[a]naphthalen-2-one,

7-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,2']bipyridinyl-3-ylamino)-methyl]-6-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one; and

6-[(6-Ethyl-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-5-methoxy-1,1-dimethyl-indan-2-one.

60. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia,

USERS\DOCS\LA21\SDL\P\DOC\0460011.DOC / 14788 / PC14722AR.1DD

0002590-2262T209

weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobias, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

81. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling;

USENDOCN.A21958.PCT.DOC / 14-7-99 / PCT/EP99/03201 EXD

00290-262120 021262

epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

82. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, anthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

83. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

84. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease disorders, caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

85. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted

000250 2262T209

tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibroing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolisis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Reynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder.

66. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobias, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

US20020022629A1 | DOC / 147989 / PC:1672343 EXD

US 20020022629 A1

67. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of delerium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delerium and withdrawal delerium; addictive behaviors such as gambling; epilepsy; Down's syndrome; acute pain, chronic pain and migraine; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyiolateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

68. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of respiratory diseases, particularly those associated with excess mucus secretion, such as chronic obstructive airways disease, bronchopneumonia, chronic bronchitis, cystic fibrosis, adult respiratory distress syndrome, and bronchospasm; inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, psoriasis, Reiter's syndrome, Raynaud's syndrome, arthropathies, fibrositis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, asthma, pruritis and sunburn; allergies such as eczema and rhinitis, and other allergies; hypersensitivity disorders such as poison ivy; ophthalmic diseases such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like; ophthalmic conditions associated with cell proliferation such as proliferative vitreoretinopathy; cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other eczematoid dermatitis in a mammal,

6021292.2.052000

including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

69. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of neoplasms, including breast tumours, gastric carcinomas, gastric lymphomas, neuroganglioblastomas and small cell carcinomas such as small cell lung cancer in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

70. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of gastrointestinal (GI) disorders, including inflammatory gastrointestinal disorders such as inflammation bowel disease, disorders caused by *helicobacter pylori* and diseases of the GI tract such as gastritis, gastroduodenal ulcers, disorders associated with the neuronal control of viscera, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome and emesis in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

71. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from the group consisting of stress related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; adverse immunological reactions such as rejection of transplanted tissues and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus; plasma extravasation resulting from cytokine chemotherapy; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia, inflammation of the urinary tract and incontinence, including urinary urge incontinence, overactive bladder, stress incontinence and mixed incontinence; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolasis; blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina and Raynaud's disease; angiogenesis; cardiovascular disorders; eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; attention deficit hyperactivity disorder; chronic fatigue syndrome; sexual dysfunctions including premature ejaculation and male erectile dysfunction; premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; fibromyalgia; and rheumatic diseases such as fibrositis in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

0021292 2-062000

BENZOAMIDE PIPERIDINE CONTAINING COMPOUNDS AND RELATED COMPOUNDS

Abstract

The present invention relates to certain benzoamide piperidine containing compounds and related compounds that exhibit activity as NK-1 receptor antagonists, (e.g., substance P receptor antagonists), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment and prevention of central nervous system disorders, inflammatory disorders, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, gastrointestinal disorders, disorders caused by *helicobacter pylori*, disorders of the immune system, urinary incontinence, pain, migraine, emesis, angiogenesis and other disorders.

EXPRESS MAIL NO. EM574123924US