



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

KATAGU

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-300071

21 EXPEDIENTE Nº

44 TÍTULO NUEVOS COMPUESTOS NO-IMIDAZOL

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL COT D 401/00, A61K 31/4545

71 SOLICITANTE SCHERING CORPORATION.

DOMICILIO 2000 Gallopine Hill Road, Kenilworth,
New Jersey 07033, Estados Unidos de America

74 APODERADO CARLOS R. CLARTE

22 BOGOTÁ, D C. ABRIL 9, 2003

QP

PETITORIO

1

1/295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 030071 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion: 83030071 00003300 Folios: 298
Fecha (85): 2003-04-09 17:09:24
Tracito: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2229 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New Jersey, 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: patenta.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: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/32151

Fecha Octubre 15, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/32893

Fecha Abril 25, 2002

⑥ Título (54)

NUEVOS COMPUESTOS NO-IMIDAZOL.

(NUEVO TITULO folio

"compuestos novedosos ligandos del receptor histamina H3 que
no contienen imidazol"

⑦ Clasificación Internacional (51)

A 61 K 31/4545; C 07D 401/00, 401/14, 413/14.

⑧ Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 17, 2000

(31) Número de Solicitud

60/240.901

⑨

Comprobante de pago No. 16,803

Fecha 030703

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

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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
- ☐ 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.
- ☒ Otros: Búsqueda internacional,

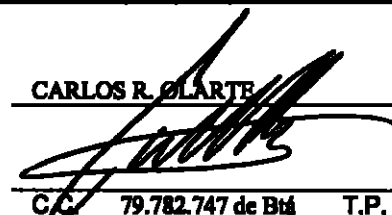
11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295

INVENTORES.

ASLANIAN ROBERT G.:

144 Philip Drive, Rockaway. NJ 07866, Estados Unidos de América.

Nacionalidad: Estadounidense.

SHIH NENG-YANG.:

1 Maple Drive, North Caldwell. NJ 07006, Estados Unidos de América.

Nacionalidad: Estadounidense.

TING PAULINE C.:

74 Delwick Lane, New Providence. NJ 07974, Estados Unidos de América.

Nacionalidad: Estadounidense.

BELIN MICHAEL Y.:

14 Hendrick Road, Flemington. NY 08822, Estados Unidos de América.

Nacionalidad: Rusa.

ROSENBLUM STUARD B.:

16 Steven Terrace, West Orange. NJ 07052, Estados Unidos de América.

Nacionalidad: Estadounidense.

MC CORMICK KEVIN D.:

5 Pace Drive, Edison . NJ 08820, Estados Unidos de América.

Nacionalidad: Estadounidense.

9

TOM WING C.:
133 Cedar Grove, NJ 07009 Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense.

BOYCE CHRISTPHER W.:
71 Bonnell Street, Flemington. NJ 08822, Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense.

MANGIARACINA PIETRO. :
4 Montelair Avenue, Monsey Estados Unidos de América.
Nacionalidad. Estadounidense.

MUTAHU MWANGI WA.:
45 Snyder Road, Foros. NJ 08863. Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Kenyano.

PIWINSKI JOHN J.:
6 Saddle Ridge Drive, Clinton town Ship. NJ 08833, Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense..



5

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03030371 03030300

Folios: 298

Fecha (AÑO): 2003-04-09 17:09:24

Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 16,803
FECHA : MARZO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	0569193	07/03/2003	30,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 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

Traducción Oficial No. 02-899

Efectuada el día 20 de agosto de 2002, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **SCHERING CORPORATION** a **CARLOS REINALDO OLARTE Y/O ALVARO CORREA ORDÓÑEZ**, documento éste que viene en español y se explica por sí solo.

La firma y cargo de Edward H. Mazer como Funcionario Autorizado de la compañía arriba citada fueron debidamente certificados por el Notario Público Norma Gallina del Estado de Nueva Jersey, según consta en la Certificación Notarial, que también viene en español y que fue firmada por dicho Notario el 2 de agosto de 2002, quien tuvo a la vista la Escritura de Constitución de la Compañía reformada el 4 de abril de 1996 y el Certificado de Constitución actualizado al 16 de junio de 1997.

COMO NOTARIO QUE DE ESTE
 CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
 FOTOCOPIA CONCHIE CON EL
 ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA.

26 FEB 2003

BORRITA, D.C. - COLOMBIA
 MARIA DEL PILAR IGLESIAS
 NOTARIA ONCE (11)

M. del P. Iglesias
 MARIA DEL PILAR IGLESIAS
 TRADUCTORA E
 INTERPRETE OFICIAL
 Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971

8

7

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por Norma Gallina
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Estado de Nueva Jersey.
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó
5. En Trenton, Nueva Jersey 6. El 9 de agosto de 2002
7. Por parte de John E McCormac, CPA, Tesorero de Nueva Jersey.
8. Bajo el Número A156329.
9. Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firmado por John E McCormac

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Maria del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C.C.41.339.183 de Bogotá

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO PAGO CONSTA QUE ESTA
FUE LA COINCIDE CON EL
PERSONAL QUE ME TENGO A LA VISTA.

26 FEB 2003

BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
FEDERACION DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

Maria del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá
Intérprete Oficial según Resolución No. 819
16 de Abril de 1971 del Ministerio de Justicia

APOSTILLE

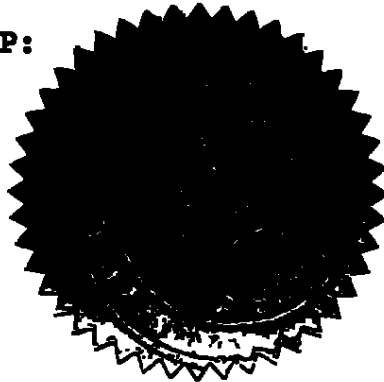
8

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

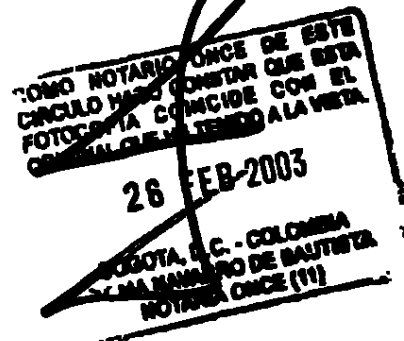
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
NORMA GALLINA
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
NORMA GALLINA, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF AUGUST 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A156329
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



2.177

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW

AV 82 No. 10-82, 8TH FLOOR
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1800
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860.068.840-3
OFFICE: BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SCHERING CORPORATION

located in
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033
United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE AND/OR

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

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

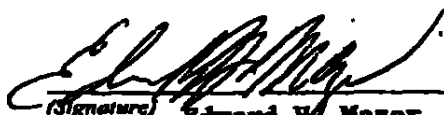
Patents of Invention, Patents for Utility Models, Industrial Design Registrations, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address.

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 mandataries 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
Kenilworth, New Jersey, US

On the 2nd day of August

2002


(Signature)

Edward H. Mazer
Duly Authorized Officer

PODER

La abajo firmada.

SCHERING CORPORATION

domiciliada en
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033
Estados Unidos de America

declara por el presente otorgar a

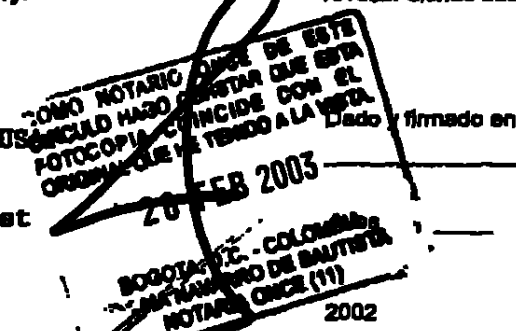
CARLOS REINALDO OLARTE Y/O

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

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

Patentes de Invención, Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

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, otorgar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, tasar 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.



días del mes de

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW

AV 82 No. 10-62, 8th Floor
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860.068.640-3
OFFICE: BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

10

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 2nd day of August
2002, the undersigned Notary

A los 2 días del mes de agosto
de 2002, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That Edward H. Mazer
of legal age and domiciled in Millburn, New Jersey
United States of America
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
Duly Authorized Officer
of the judicial person

4. That the judicial person
SCHERING CORPORATION
having its home office in 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033, USA

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 the 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:

Certificate of Incorporation, as amended, dated
April 4, 1996
Certificate of Restated Incorporation filed
June 16, 1997

Norma Gallina
Notary Public

NORMA GALLINA
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires June 27, 2005
El Notario Público

1. Que Edward H. Mazer
mayor y domiciliado en Millburn, New Jersey
United States of America
suscribió 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 Duly Authorized Officer
de la persona jurídica

4. Que la persona jurídica
SCHERING CORPORATION
con sede en 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033, USA

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 constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
ostenta, y que ésta 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:

COMO NOTARIO JURE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 FEB 2003
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
TITULO DE BAPTISTA
NORMA GALLINA (11)

11

Traducción oficial No. 03-141

Efectuada el día 25 de marzo de 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial según consta en la Resolución 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia el 11 de febrero de 2002.

Patentes - Caso ALO1348K1

CESIÓN

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros (1) Robert G. Aslanian, (2) Neng-Yang Shih, (3) Pauline C. Ting, (4) Michael Y. Berlin, (5) Stuart B. Rosenblum, (6) Kevin D. McCormick, (7) Wing C. Tom, (8) Christopher W. Boyce, (9) Pietro Mangiaracina, (10) Mwangi W. Mutahi y (11) John P. Piwinski, domiciliados respectivamente en (1) Rockaway, Nueva Jersey, (2) North Caldwell, Nueva Jersey, (3) New Providence, Nueva Jersey, (4) Flemington, Nueva Jersey, (5) West Orange, Nueva Jersey, (6) Edison, Nueva Jersey, (7) Cedar Grove, Nueva Jersey, (8) Flemington, Nueva Jersey, (9) Monsey, Nueva York, (10) Fords, Nueva Jersey y (11) Clinton Township, Nueva Jersey, de **SCHERING CORPORATION**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en el 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033, Estados Unidos de

14

✓2
SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

América (en adelante denominada la "CESIONARIA"), por el presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a la mencionada CESIONARIA todo nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo en todos y cualesquiera de nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE NO CONTIENEN IMIDAZOL**, oficialmente identificada* por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos como la solicitud No. 09/978.267 presentada el 15 de Octubre de 2001, y/o por la Organización Mundial de Propiedad Intelectual como la Solicitud de Patente Internacional No. _____ presentada el _____, con respecto al derecho de presentar solicitudes de patente en nombre de la CESIONARIA o de quien esta designe, en nombre de todos o cualesquiera de nosotros, a su elección, sobre los inventos y descubrimientos antedichos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los mencionados países que se deriven de la solicitud de patente arriba identificada conforme a la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, así como conforme a la Convención Interamericana relacionada con Inventos, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y conforme a cualquier otro arreglo internacional del cual los Estados Unidos sea o

15
SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS

C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

llegue a ser signatario, en cuanto respecta a todas y cualesquiera Patentes que se expidan basadas en cualesquiera de las solicitudes antedichas y en cualesquiera solicitudes que reivindiquen beneficios de prioridad con respecto a una solicitud de patente provisional o a otras solicitudes presentadas para dichos inventos, y en todas y cualesquiera continuaciones, divisiones, reexpediciones, renovaciones y prorrogas de cualesquiera de las mencionadas Patentes, las cuales serán de propiedad de la **CESIONARIA** y serán disfrutadas por todos sus sucesores, cesionarios y demás representantes legales, abarcando la totalidad de la finalidad y de los términos para los cuales se otorguen las Patentes, tan ampliamente como si las mismas hubiesen sido nuestras y disfrutadas por nosotros de no ser por esta cesión.

Y por el presente convenimos y acordamos que en todo momento, a solicitud y por cuenta y gasto de la **CESIONARIA**, firmaremos y entregaremos todos y cualesquiera documentos que sean necesarios o convenientes para perfeccionar el título de los inventos y descubrimientos antedichos y de las solicitudes de patente y Patentes y continuaciones, divisiones, reexpediciones, renovaciones y prorrogas de las mismas en

14

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DEBERCHO

cabeza de la **CESIONARIA**, sus sucesores, cesionarios, y demás representantes legales, incluyendo la firma y obtención de todos y cualesquiera documentos que comprueben esta cesión y venta, que puedan ser necesarios o apropiados para ser registrados ante la Oficina de Patentes de cualquier país involucrado, y que en cualquier momento, cuando se nos solicite y por cuenta y gasto de la **CESIONARIA**, firmaremos cualesquiera solicitudes adicionales o de división con respecto a las patentes de los mencionados inventos y descubrimientos o a cualesquiera partes de los mismos y a solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación que se basen en las mencionadas Patentes y en Patentes que se expidan con respecto a las solicitudes adicionales o de división, y a las reexpediciones, renovaciones y prorrogas de las mismas, y otorgaremos todas las declaraciones juramentadas y adelantaremos todos los demás actos lícitos que se requieran para obtener las mismas o para contribuir a ello, sin necesidad de compensación posterior, pero por cuenta y gasto de la **CESIONARIA** y de sus sucesores, cesionarios, y demás representantes legales.

*Por el presente autorizamos a la **CESIONARIA** a insertar en este instrumento el Número de Solicitud y la Fecha de

17

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Presentación de la mencionada Patente cuando este se le haya notificado oficialmente.

Firmado a los 5 días del mes de abril de 2002.

(Fdo.) Mwangi W. Mutahi

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey - Condado de Union

Por el presente certifico que el 5 de abril de 2002 compareció personalmente ante mi Mwangi W. Mutahi, a quien conozco como la persona que firmó el instrumento precedente y quien reconoció ante mi haber firmado el mismo para los propósitos allí indicados.

(Fdo.) Kelly A. Billingsley, Notario Público cuyo cargo vence el 8 de febrero de 2007.

Caso ALO1348K

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey - Condado de Morris

Por el presente certifico que anexa se encuentra una copia fiel de la cesión original a **SCHERING CORPORATION**, de una solicitud de patente titulada "**COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE NO CONTIENEN IMIDAZOL**", cesión ésta que fue firmada el 5 de abril de 2002 por Mwangi W. Mutahi.

Fecha: 6 de marzo de 2003.

18

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

(Fdo.) Marguerite La Corte, Notario Público de Nueva Jersey, cuyo cargo vence el 7 de octubre de 2003 (Sello oficial del notario).

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por Marguerite La Corte
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Estado de Nueva Jersey.
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó
5. En Trenton, Nueva Jersey 6. El 10 de marzo de 2003
7. Por parte de John E McCormac, CPA, Tesorero de Nueva Jersey.
8. Bajo el Número A167762.
9. Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firmado por John E McCormac

Es traducción fiel y completa efectuada por:



Sergio Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

19

47
17

APOSTILLE

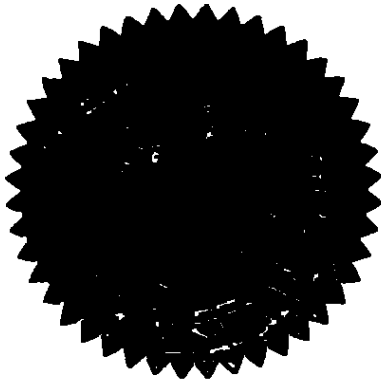
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF MARCH 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A167762
9. SEAL/STAMP: 10. SIGNATURE

John E McCormac



ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
 } s.s
County of Morris }

I hereby certify that the annexed is a true copy of the original
Assignment to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled
"NOVEL NON-IMIDAZOLE COMPOUNDS", said Assignment having been
executed on April 5, 2002 by Mwangi W. Mutahi.

March 6, 2003
Date

(Seal)


Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

19

PATENT CASE: AL01348K1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| (1) <u>Robert G. Aslanian</u> | (7) <u>Wing C. Tom</u> |
| (2) <u>Neng-Yang Shih</u> | (8) <u>Christopher W. Boyce</u> |
| (3) <u>Pauline C. Ting</u> | (9) <u>Pietro Mangiaracina</u> |
| (4) <u>Michael Y. Berlin</u> | (10) <u>Mwangi W. Mutahi</u> |
| (5) <u>Stuart B. Rosenblum</u> | (11) <u>John J. Plwinski</u> |
| (6) <u>Kevin D. McCormick</u> | |

respectively residing at

- | | |
|---------------------------------------|--|
| (1) <u>Rockaway, New Jersey</u> | (7) <u>Cedar Grove, New Jersey</u> |
| (2) <u>North Caldwell, New Jersey</u> | (8) <u>Flemington, New Jersey</u> |
| (3) <u>New Providence, New Jersey</u> | (9) <u>Monsey, New York</u> |
| (4) <u>Flemington, New Jersey</u> | (10) <u>Fords, New Jersey</u> |
| (5) <u>West Orange, New Jersey</u> | (11) <u>Clinton Township, New Jersey</u> |
| (6) <u>Edison, New Jersey</u> | |

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

NOVEL NON-IMIDAZOLE COMPOUNDS

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 09/978,267 filed on October 15, 20 01, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number _____ filed on _____, 20____, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

22

***We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.**

Robert G. Aslanian

State of _____)
County of _____) ss:

personally appeared before me Robert G. Aslanian
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

Notary Public

21

Executed this _____ day of _____, 20____.

Neng-Yang Shih L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me Neng-Yang Shih
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Pauline C. Ting L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me Pauline C. Ting
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

24

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Michael Y. Berlin L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me Michael Y. Berlin
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Stuart B. Rosenblum L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me Stuart B. Rosenblum
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

25

23

Assignment
Page 5

PATENT CASE: AL01348K1

Executed this _____ day of _____, 20____.

Kevin D. McCormick

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me Kevin D. McCormick
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Wing C. Tom

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me Wing C. Tom
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

26

26

Executed this _____ day of _____, 20____.

Christopher W. Boyce L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me Christopher W. Boyce
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Pietro Mangiaracina L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me Pietro Mangiaracina
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 5th day of April, 2002.

27

25

Mwangi W. Mutahi L.S.
Mwangi W. Mutahi

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)

County of Union) ss:

On this 5th day of April, 2002,
personally appeared before me Mwangi W. Mutahi
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Kelly A. Billingsley
Notary Public
KELLY A. BILLINGSLEY
NOTARY PUBLIC
COMMISSION EXPIRES FEBRUARY 08, 2007

John J. Piwinski L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

County of _____) ss:

On this _____ day of _____, 20____,
personally appeared before me _____ John J. Piwinski
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

26

Traducción oficial No. 03-142

Efectuada el día 25 de marzo de 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial según consta en la Resolución 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia el 11 de febrero de 2002.

Patentes - Caso ALO1348K1

CESIÓN

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros (1) Robert G. Aslanian, (2) Neng-Yang Shih, (3) Pauline C. Ting, (4) Michael Y. Berlin, (5) Stuart B. Rosenblum, (6) Kevin D. McCormick, (7) Wing C. Tom, (8) Christopher W. Boyce, (9) Pietro Mangiaracina, (10) Mwangi Wa Mutahi y (11) John P. Piwinski, domiciliados respectivamente en (1) Rockaway, Nueva Jersey, (2) North Caldwell, Nueva Jersey, (3) New Providence, Nueva Jersey, (4) Flemington, Nueva Jersey, (5) West Orange, Nueva Jersey, (6) Edison, Nueva Jersey, (7) Cedar Grove, Nueva Jersey, (8) Flemington, Nueva Jersey, (9) Monsey, Nueva York, (10) Fords, Nueva Jersey y (11) Clinton Township, Nueva Jersey, de **SCHERING CORPORATION**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en el 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033, Estados Unidos de

24


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

22

América (en adelante denominada la "**CESIONARIA**"), por el presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a la mencionada **CESIONARIA** todo nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo en todos y cualesquiera de nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE NO CONTIENEN IMIDAZOL**, oficialmente identificada* por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos como la solicitud No. **09/978.267** presentada el **15 de Octubre de 2001**, y/o por la Organización Mundial de Propiedad Intelectual como la Solicitud de Patente Internacional No. _____ presentada el _____, con respecto al derecho de presentar solicitudes de patente en nombre de la **CESIONARIA** o de quien esta designe, en nombre de todos o cualesquiera de nosotros, a su elección, sobre los inventos y descubrimientos antedichos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los mencionados países que se deriven de la solicitud de patente arriba identificada conforme a la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, así como conforme a la Convención Interamericana relacionada con Inventos, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y conforme a cualquier otro arreglo internacional del cual los Estados Unidos sea o

30

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

llegue a ser signatario, en cuanto respecta a todas y cualesquiera Patentes que se expidan basadas en cualesquiera de las solicitudes antedichas y en cualesquiera solicitudes que reivindiquen beneficios de prioridad con respecto a una solicitud de patente provisional o a otras solicitudes presentadas para dichos inventos, y en todas y cualesquiera continuaciones, divisiones, reexpediciones, renovaciones y prorrogas de cualesquiera de las mencionadas Patentes, las cuales serán de propiedad de la **CESIONARIA** y serán disfrutadas por todos sus sucesores, cesionarios y demás representantes legales, abarcando la totalidad de la finalidad y de los términos para los cuales se otorguen las Patentes, tan ampliamente como si las mismas hubiesen sido nuestras y disfrutadas por nosotros de no ser por esta cesión.

Y por el presente convenimos y acordamos que en todo momento, a solicitud y por cuenta y gasto de la **CESIONARIA**, firmaremos y entregaremos todos y cualesquiera documentos que sean necesarios o convenientes para perfeccionar el título de los inventos y descubrimientos antedichos y de las solicitudes de patente y Patentes y continuaciones, divisiones, reexpediciones, renovaciones y prorrogas de las mismas en

31
SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

cabeza de la **CESIONARIA**, sus sucesores, cesionarios, y demás representantes legales, incluyendo la firma y obtención de todos y cualesquiera documentos que comprueben esta cesión y venta, que puedan ser necesarios o apropiados para ser registrados ante la Oficina de Patentes de cualquier país involucrado, y que en cualquier momento, cuando se nos solicite y por cuenta y gasto de la **CESIONARIA**, firmaremos cualesquiera solicitudes adicionales o de división con respecto a las patentes de los mencionados inventos y descubrimientos o a cualesquiera partes de los mismos y a solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación que se basen en las mencionadas Patentes y en Patentes que se expidan con respecto a las solicitudes adicionales o de división, y a las reexpediciones, renovaciones y prorrogas de las mismas, y otorgaremos todas las declaraciones juramentadas y adelantaremos todos los demás actos lícitos que se requieran para obtener las mismas o para contribuir a ello, sin necesidad de compensación posterior, pero por cuenta y gasto de la **CESIONARIA** y de sus sucesores, cesionarios, y demás representantes legales.

*Por el presente autorizamos a la **CESIONARIA** a insertar en este instrumento el Número de Solicitud y la Fecha de

32

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL 4
RESOLUCIÓN No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Presentación de la mencionada Patente cuando este se le haya notificado oficialmente.

Firmado a los 15 días del mes de octubre de 2001.

(Fdo.) Robert G. Aslanian

(Fdo.) Neng-Yang Shih

(Fdo.) Pauline C. Ting

(Fdo.) Michael Y. Berlin

(Fdo.) Stuart B. Rosenblum

(Fdo.) Kevin D. McCormick

(Fdo.) Wing C. Tom

(Fdo.) Christopher W. Boyce

(Fdo.) Pietro Mangiaracina

(Fdo.) John J. Piwinski

Caso ALO1348K

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey - Condado de Morris

Por el presente certifico que el documento adjunto corresponde a una copia fiel de la Cesión original a **SCHERING CORPORATION**, de una solicitud de patente titulada **COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE NO CONTIENEN IMIDAZOL**, cesión ésta que fue firmada el 15 de octubre de 2001 por Robert G. Aslanian, Neng-Yang Shih, Pauline C. Ting, Michael Y. Berlin, Stuart B.

37

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

Rosenblum, Kevin D. McCormick, Wing C. Tom, Christopher W. Boyce, Pietro Mangiaracina y John J. Piwinski.

Fecha: 6 de marzo de 2003

(Fdo.) Marguerite La Corte, Notario Público de Nueva Jersey, cuyo cargo vence el 7 de octubre de 2003 (Sello oficial del notario).

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Marguerite La Corte

3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Estado de Nueva Jersey.

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certificó

5. En Trenton, Nueva Jersey 6. El 10 de marzo de 2003

7. Por parte de John E McCormac, CPA, Tesorero de Nueva Jersey.

8. Bajo el Número A167763.

9. Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firmado por John E McCormac

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Rueda Iglesias, C.C.80.424.773 de Bogotá

34

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS₆
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

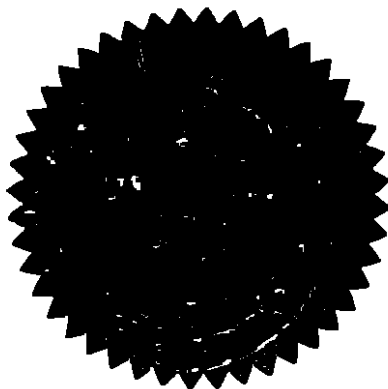
32-47
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- LL 2 H.A. 2177
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF MARCH 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A167763
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

25

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
 } s.s
County of Morris }

I hereby certify that the annexed is a true copy of the original
Assignment to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled
"**NOVEL NON-IMIDAZOLE COMPOUNDS**", said Assignment having been
executed on October 15, 2001 by Robert G. Aslanian, Neng-Yang Shih,
Pauline C. Ting, Michael Y. Berlin, Stuart B. Rosenblum, Kevin D.
McCormick, Wing C. Tom, Christopher W. Boyce, Pietro Mangiaracina, and
John J. Piwinski.

March 6, 2003
Date


Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

(Seal)

(Joint)

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| (1) <u>Robert G. Aslanian</u> ; | (7) <u>Wing C. Tom</u> ; |
| (2) <u>Neng-Yang Shih</u> ; | (8) <u>Christopher W. Boyce</u> ; |
| (3) <u>Pauline C. Ting</u> ; | (9) <u>Pietro Mangiaracina</u> ; |
| (4) <u>Michael Y. Berlin</u> ; | (10) <u>Mwangi Wa Mutahi</u> ; and |
| (5) <u>Stuart B. Rosenblum</u> ; | (11) <u>John J. Piwinski</u> |
| (6) <u>Kevin D. McCormick</u> ; | |

respectively residing at

- | | |
|---|--------------------------------------|
| (1) <u>Rockaway, New Jersey</u> ; | (7) <u>Cedar Grove, New Jersey</u> ; |
| (2) <u>North Caldwell, New Jersey</u> ; | (8) <u>Flemington, New Jersey</u> ; |
| (3) <u>New Providence, New Jersey</u> ; | (9) <u>Monsey, New York</u> ; |
| (4) <u>Flemington, New Jersey</u> | (10) <u>Fords, New Jersey</u> ; |
| (5) <u>West Orange, New Jersey</u> ; | (11) <u>Lebanon, New Jersey</u> |
| (6) <u>Edison, New Jersey</u> ; | |

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 , United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

NOVEL NON-IMIDAZOLE COMPOUNDS

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 09/978,267 filed on October 15, 20 01 , and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number _____ filed on _____, 20____ , in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any

...er international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 15th day of October, 2001.

Robert G. Aslanian L.S.
Robert G. Aslanian 78

Executed this 15th day of October, 2001.

Neng-Yang Shih L.S.
Neng-Yang Shih

Executed this 15th day of October, 2001.

Pauline C. Ting L.S.
Pauline C. Ting

Executed this 15th day of October, 2001.

Michael Y. Berlin L.S.
Michael Y. Berlin

Executed this 15th day of October, 2001.

Stuart B. Rosenblum L.S.
Stuart B. Rosenblum

Executed this 15th day of October, 2001.

Kevin D. McCormick L.S.
Kevin D. McCormick

Executed this 15th day of October, 2001.

Wing C. Tom L.S.
Wing C. Tom

Executed this 15th day of October, 2001.

Christopher W. Boyce L.S.
Christopher W. Boyce

37

Executed this 15th day of October, 2000.

Pietro Mangiaracina L.S.
Pietro Mangiaracina

Executed this _____ day of _____, 20____.

Mwangi Wa Mutahi

Executed this 15th day of October, 2001.

John J. Plwinski L.S.
John J. Plwinski

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/32893 A2

(51) International Patent Classification: C07D 401/00

(21) International Application Number: PCT/US01/32151

(22) International Filing Date: 15 October 2001 (15.10.2001)

(25) Filing Language: English

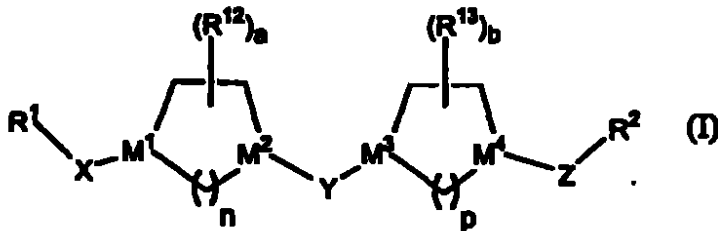
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/240,901 17 October 2000 (17.10.2000) US(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).(72) Inventors: ASLANIAN, Robert, G. 144 Philip Drive,
Ruckaway, NJ 07866 (US). SHIH, Neug-Yang 1 Maple
Drive, North Caldwell, NJ 07006 (US). TING, Pauline,
C.: 74 Delwick Lane, New Providence, NJ 07974 (US).
BERLIN, Michael, Y. 14 Hendrick Road, Flemington,
NJ 08822 (US). ROSENBLUM, Stuart, B. 16 Steven
Terrace, West Orange, NJ 07052 (US). MC CORMICK,
Kevin, D. 5 Pace Drive, Edison, NJ 08820 (US). TOM,
Wing, C. 133 Cedar Grove Parkway, Cedar Grove, NJ
07009 (US). BOYCE, Christopher, W. 71 Bonnell Street,
Flemington, NJ 08822 (US). MANGIARACINA, Pietro
4 Montclair Avenue, Monsey, NY 10952 (US). MUTAHI,Mwangi, W. 45 Snyder Road, Fords, NJ 08863 (US). PI-
WINSKI, John, J.: 6 Saddle Ridge Drive, Clinton Town-
ship, NJ 08833 (US).(74) Agent: JEANETTE, Henry, C.: Schering-Plough Corpo-
ration, Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping
Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CY, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UZ, VN, YU, ZA.(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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

-- without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL NON-IMIDAZOLIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Disclosed are novel compounds of
the formula: (I) Also disclosed are pharmaceutical
compositions comprising the compounds of For-
mula (I). Also disclosed are methods of treating
various diseases or conditions, such as, for exam-
ple, allergy, allergy-induced airway responses, and
congestion (e.g., nasal congestion) using the com-
pounds of Formula (I). Also disclosed are methods
of treating various diseases or conditions, such as,
for example, allergy, allergy-induced airway responses, and congestion (e.g., nasal congestion) using the compounds of Formula (I)
in combination with a H1 receptor antagonist.

WO 02/32893 A2

42

5

NOVEL NON-IMIDAZOLE COMPOUNDS

10 REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/240901 filed October 17, 2000.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 WO 95/14007 published May 26, 1995 discloses H₃ receptor antagonists of the imidazole type.

WO99/24405 published May 20, 1999 discloses H₃ receptor ligands of the imidazole type.

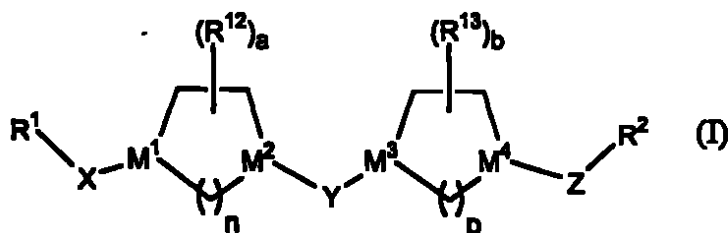
20 US 5,869,479 issued February 9, 1999 discloses compositions for the treatment of the symptoms of allergic rhinitis using a combination of at least one histamine H₁ receptor antagonist and at least one histamine H₃ receptor antagonist.

In view of the art's interest in compounds which affect H₃ receptors, novel compounds that are antagonists of H₃ receptors would be a welcome contribution to the art. This invention provides just such a contribution.

25

Summary of the Invention

The present invention provides novel compounds of structure I.



30 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

(1) R¹ is selected from:

Cl

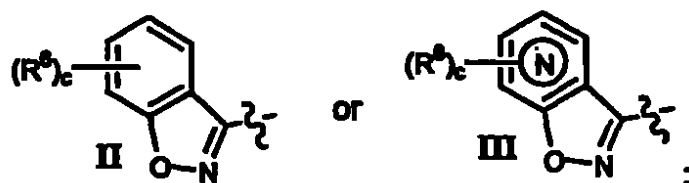
- 2 -

- (a) aryl;
- (b) heteroaryl;
- (c) heterocycloalkyl
- (d) alkyl;
- (e) cycloalkyl; or
- (f) alkylaryl;

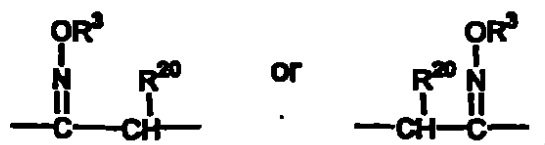
wherein said R^1 groups are optionally substituted with 1 to 4 substituents independently selected from:

- (1) halogen (e.g., Br, F, or Cl, preferably F or Cl);
- (2) hydroxyl (i.e., -OH);
- (3) lower alkoxy (e.g., C_1 to C_8 alkoxy, preferably C_1 to C_4 alkoxy, most preferably C_1 to C_2 alkoxy, more preferably methoxy);
- (4) $-CF_3$;
- (5) CF_3O- ;
- (6) $-NR^4R^5$;
- (7) phenyl;
- (8) $-NO_2$;
- (9) $-CO_2R^4$;
- (10) $-CON(R^4)_2$ wherein each R^4 is the same or different;
- (11) $-S(O)_mN(R^{20})_2$ wherein each R^{20} is the same or different H or alkyl group, preferably C_1 to C_4 alkyl, most preferably C_1 - C_2 alkyl, and more preferably methyl;
- (12) $-CN$; or
- (13) alkyl; or

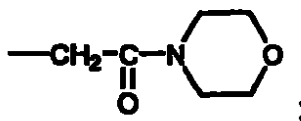
- (2) R^1 and X taken together form a group selected from:



- (3) X is selected from: $=C(O)$, $=C(NOR^3)$, $=C(NNR^4R^5)$,



- (4) M^1 is carbon;
- (5) M^2 is selected from C or N;
- (6) M^3 and M^4 are independently selected from C or N;
- (7) Y is selected from: is $-\text{CH}_2-$, $=\text{C}(\text{O})$, $=\text{C}(\text{NOR}^{20})$ (wherein R^{20} is as
 5 defined above), or $=\text{C}(\text{S})$;
- (8) Z is a $\text{C}_1 - \text{C}_6$ alkyl group;
- (9) R^2 is a five or six-membered heteroaryl ring, said six-membered
 heteroaryl ring comprising 1 or 2 nitrogen atoms with the remaining ring atoms being
 carbon, and said five-membered heteroaryl ring containing 1 or 2 heteroatoms
 10 selected from: nitrogen, oxygen, or sulfur with the remaining ring atoms being carbon;
 said five or six membered heteroaryl rings being optionally substituted with 1 to 3
 substituents independently selected from: halogen, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy,
 $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, phenyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ wherein each R^4 is the same
 or different, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{N})\text{C}(\text{NR}^4\text{R}^5)_2$, or $-\text{CN}$;
- (10) R^3 is selected from:
- (a) hydrogen;
- (b) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ alkyl;
- (c) aryl;
- (d) heteroaryl;
- (e) heterocycloalkyl;
- (f) arylalkyl (e.g., aryl(C_1 to C_4)alkyl, e.g., $-(\text{CH}_2)_w$ aryl wherein w is 1
 20 to 4, preferably 1 or 2, and most preferably 1, such as, for example
 $-\text{CH}_2$ phenyl or $-\text{CH}_2$ substituted phenyl);
- (g) $-(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ wherein each R^4 is the same or different,
- (h) $-(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;
- (i) $-(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ wherein R^{30} is a heterocycloalkyl group, such as,
 25 for example, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl or pyrrolidinyl, including



- (j) $-\text{CF}_3$; or
- (k) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;
- 30

141

wherein said aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, and the aryl portion of said arylalkyl are optionally substituted with 1 to 3 (preferably 1) substituents selected from: halogen (e.g., F or Cl), -OH, -OCF₃, -CF₃, -CN, -N(R⁴⁵)₂, -CO₂R⁴⁵, or -C(O)N(R⁴⁵)₂, wherein each R⁴⁵ is independently selected from: H, alkyl, alkylaryl, or alkylaryl

5 wherein said aryl moiety is substituted with 1 to 3 substituents independently selected from -CF₃, -OH, halogen, alkyl, -NO₂, or -CN;

(11) R⁴ is selected from: hydrogen, C₁ - C₆ alkyl, aryl, alkylaryl, said aryl and alkylaryl groups being optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from: halogen, -CF₃, -OCF₃, -OH, -N(R⁴⁵)₂, -CO₂R⁴⁵, -C(O)N(R⁴⁵)₂, or -CN; wherein R⁴⁵ is
10 as defined above;

(12) R⁵ is selected from: hydrogen, C₁ - C₆ alkyl, -C(O)R⁴, -C(O)₂R⁴, or -C(O)N(R⁴)₂ wherein each R⁴ is independently selected, and R⁴ is as defined above;

(13) or R⁴ and R⁵ taken together with the nitrogen atom to which they are bound forms a five or six membered heterocycloalkyl ring (e.g., morpholine);

15 (14) R⁶ is selected from: alkyl, aryl, alkylaryl, halogen, hydroxyl, lower alkoxy, -CF₃, CF₃O-, -NR⁴R⁵, phenyl, -NO₂, -CO₂R⁴, -CON(R⁴)₂ wherein each R⁴ is the same or different, or -CN;

(15) R¹² is selected from: alkyl, hydroxyl, alkoxy, or fluoro;

(16) R¹³ is selected from: alkyl, hydroxyl, alkoxy, or fluoro;

20 (17) a (subscript for R¹²) is 0 to 2;

(18) b (subscript for R¹³) is 0 to 2;

(19) c (subscript for R⁶) is 0 to 2;

(20) e is 0 to 5;

(21) m is 1 or 2;

25 (22) n is 1, 2 or 3; and

(23) p is 1, 2 or 3, with the proviso that when M³ and M⁴ are both nitrogen, then p is 2 or 3 (i.e., p is not 1 when M³ and M² are both nitrogen).

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an
30 effective amount of compound of Formula I, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention further provides a method of treating: allergy, allergy-induced airway (e.g., upper airway) responses, congestion (e.g., nasal congestion),

hypotension, cardiovascular disease, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract, obesity, sleeping disorders (e.g., hypersomnia, somnolence, and narcolepsy), disturbances of the central nervous system, attention deficit hyperactivity disorder ADHD), hypo and hyperactivity of the central nervous system (for example, agitation and depression), and other CNS disorders (such as Alzheimer's, schizophrenia, and migraine) comprising administering to a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, such as a human being) an effective amount of a compound of Formula I.

This invention further provides a method of treating: allergy comprising administering to a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, such as a human being) an effective amount of a compound of Formula I.

This invention further provides a method of treating: allergy-induced airway (e.g., upper airway) responses comprising administering to a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, such as a human being) an effective amount of a compound of Formula I.

This invention further provides a method of treating: congestion (e.g., nasal congestion) comprising administering to a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, such as a human being) an effective amount of a compound of Formula I.

This invention further provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I, and an effective amount of a H₁ receptor antagonist in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention further provides a method of treating: allergy, allergy-induced airway (e.g., upper airway) responses, and congestion (e.g., nasal congestion) comprising administering to a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, such as a human being) an effective amount of a compound of Formula I in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist.

This invention further provides a method of treating: allergy comprising administering to a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, such as a human being) an effective amount of a compound of Formula I in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist.

This invention further provides a method of treating: allergy-induced airway (e.g., upper airway) responses comprising administering to a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, such as a human being) an effective amount of a

compound of Formula I in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist

This invention further provides a method of treating: congestion (e.g., nasal congestion) comprising administering to a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, such as a human being) an effective amount of a compound of Formula I in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, the following terms have the following meanings, unless indicated otherwise:

alkyl-(including the alkyl portions of alkoxy and alkylaryl)-represents straight and branched carbon chains and contains from one to twenty carbon atoms, preferably one to six carbon atoms;

alkylaryl-represents an alkyl group, as defined above, bound to an aryl group, as defined below, wherein said aryl group is bound to the rest of the molecule;

aryl (including the aryl portion of alkylaryl)-represents a carbocyclic group containing from 6 to 15 carbon atoms and having at least one aromatic ring (e.g., aryl is a phenyl ring), with all available substitutable carbon atoms of the carbocyclic group being intended as possible points of attachment;

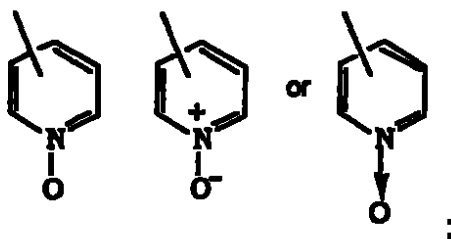
arylalkyl-represents an aryl group, as defined above, bound to an alkyl group, as defined above, wherein said alkyl group is bound to the rest of the molecule;

cycloalkyl-represents saturated carbocyclic rings of from 3 to 20 carbon atoms, preferably 3 to 7 carbon atoms;

halo (halogen)-represents fluoro, chloro, bromo and iodo;

heteroaryl-represents cyclic groups, having at least one heteroatom selected from O, S or N, said heteroatom interrupting a carbocyclic ring structure and having a sufficient number of delocalized pi electrons to provide aromatic character, with the aromatic heterocyclic groups preferably containing from 2 to 14 carbon atoms; examples include but are not limited to isothiazolyl, isoxazolyl, furazanyl, triazolyl, thiazolyl, thienyl, furanyl (furyl), pyrrolyl, pyrazolyl, pyranyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl (e.g., 2-, 3-, or 4-pyridyl), pyridyl N-oxide (e.g., 2-, 3-, or 4-pyridyl N-oxide), triazinyl, pteridinyl, indolyl (benzopyrrolyl), pyridopyrazinyl, isoquinolyl,

quinoliny, quinoxoliny, naphthyridiny, wherein said pyridyl N-oxide can be represented as:



heterocycloalkyl-represents a saturated, carbocyclic ring containing from 3 to 15 carbon atoms, preferably from 4 to 6 carbon atoms, which carbocyclic ring is interrupted by 1 to 3 hetero groups selected from -O-, -S- or -NR⁴⁰- wherein R⁴⁰ represents C₁ to C₆ alkyl, arylalkyl, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, or -C(O)N(R⁴⁵)₂ (wherein R⁴⁵ is as defined above, and each R⁴⁵ is independently selected); examples include but are not limited to 2- or 3-tetrahydrofuranyl, 2- or 3- tetrahydrothienyl, 2-, 3- or 4-piperidiny, 2- or 3-pyrrolidiny, 2- or 3-piperiziny, 2- or 4-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3,5-trithianyl, pentamethylene sulfide, perhydroisoquinoliny, decahydroquinoliny, trimethylene oxide, azetidiny, 1-azacycloheptanyl, 1,3-dithianyl, 1,3,5-trioxanyl, morpholiny, thiomorpholiny, 1,4-thioxanyl, and 1,3,5-hexahydrotriaziny, thiazolidiny, tetrahydropyrany;

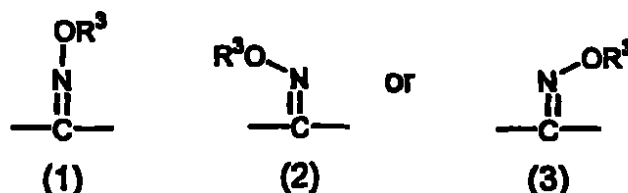
lower alkyl-represents an alkyl group, as defined above, that comprises 1 to 6 carbon atoms, preferably 1-4 carbon atoms;

lower alkoxy-represents an alkoxy group whose alkyl moiety comprises 1 to 6 carbon atoms, preferably 1-4 carbon atoms;

=C(O)-represents



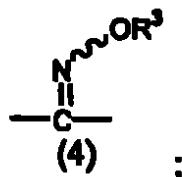
=C(NOR³)-represents



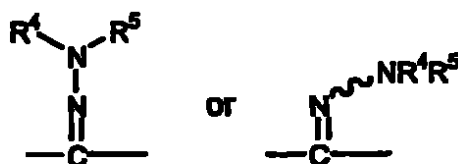
wherein (1) represents a mixture of oxime isomers; (2) represents one geometric isomer of the oxime wherein the -OR³ group is on the same side of the double bond as the group to the left of the carbon atom; (3) represents one geometric isomer of the

- 8 -

oxime wherein the $-OR^3$ group is on the same side of the double bond as the group to the right of the carbon atom; and (1) can also be represented as:



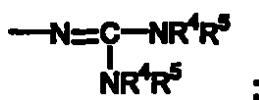
$=C(NNR^4R^5)$ represents



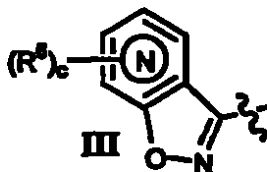
and represents a mixture of the isomers



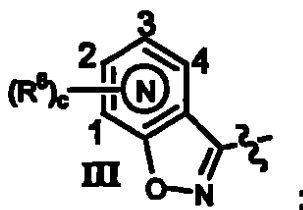
$-(N)C(NR^4R^5)_2$ represents



(N) in the structure



represents a nitrogen atom that is located at one of the 4 non-fused positions of the ring, i.e., positions 1, 2, 3 or 4 indicated below:



AcOH-represents acetic acid;

t-BOC-represents t-butyloxycarbonyl;

Cl/mmol-represents curie/mmol (a measure of specific activity);

m-CPBA-represents m-chloroperbenzoic acid;

CSA-represents camphorsulfonic acid;

CBZ-represents carbonylbenzyloxy ($-C(O)OCH_2C_6H_5$);

- DBU-represents 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene;
DBN-represents 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene;
DCC-represents dicyclohexylcarbodiimide;
Dibal-H-represents diisobutylaluminum hydride;
5 DIPEA-represents N,N-diisopropylethylamine;
DMAP-represents 4-(dimethylamino)pyridine;
DEC-represents 2-diethylaminoethyl chloride hydrochloride;
DMF-represents dimethylformamide;
EDCI-represents 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide;
10 EtOAc-represents ethyl acetate;
EtOH-represents ethanol;
FMOC-represents 9-fluorenylmethoxycarbonyl;
HOBT-represents 1-hydroxybenzotriazole;
HPLC-represents high performance liquid chromatography;
15 HRMS-represents high resolution mass spectrometry;
K_i-represents inhibition constant for substrate/receptor complex;
LAH-lithium aluminum hydride;
LDA-represents lithium diisopropylamide;
LRMS-represents low resolution mass spectrometry;
20 MeOH-represents methanol;
NaBH(OAc)₃-represents sodium triacetoxyborohydride;
NaBH₄-represents sodium borohydride;
NaBH₃CN-represents sodium cyanoborohydride;
NaHMDS-represents sodium hexamethyl disilylazide;
25 nM-represents nanomolar;
pA₂-represents -logEC₅₀, as defined by J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995),
Vol. 294, 329-335;
PCC-represents pyridinium chlorochromate ;
PyBOP-represents benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidino-phosphonium
30 hexafluorophosphate;
TEMPO-represents 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy, free radical ;
TFA-represents trifluoroacetic acid;
TMAD-represents N,N,N',N'-tetramethylazodicarboxamide;

- 10 -

TMEDA-represents tetramethylethylenediamine;

Tr-represents triphenylmethyl;

Tris-represents tris(hydroxymethyl)aminomethane;and

p-TsOH-represents p-toluenesulfonic acid.

5

Also, as used herein, "upper airway" usually means the upper respiratory system—i.e., the nose, throat, and associated structures.

Also, as used herein, "effective amount" generally means a therapeutically effective amount.

10

Lines drawn into the rings indicate that the indicated bond may be attached to any of the substitutable ring carbon atoms.

15

Certain compounds of the invention may exist in different isomeric (e.g., enantiomers, diastereoisomers and geometric) forms. The invention contemplates all such isomers both in pure form and in admixture, including racemic mixtures. Enol forms are also included.

The compounds of this invention are ligands for the histamine H₃ receptor. The compounds of this invention can also be described as antagonists of the H₃ receptor, or as H₃ antagonists.

20

The compounds of the invention are basic and form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids. Examples of suitable acids for such salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those skilled in the art. The salts are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt in the conventional manner. The free base forms may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous sodium hydroxide, potassium carbonate, ammonia and sodium bicarbonate. The free base forms differ from their corresponding salt forms somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the salts are otherwise equivalent to their corresponding free base forms for purposes of this invention.

30

The compounds of Formula I can exist in unsolvated as well as solvated forms, including hydrated forms, e.g., hemi-hydrate. In general, the solvated forms, with

pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like are equivalent to the unsolvated forms for purposes of the invention.

The compounds of this invention can be combined with an H₁ receptor antagonist (i.e., the compounds of this invention can be combined with an H₁ receptor antagonist in a pharmaceutical composition, or the compounds of this invention can be administered with H₁ receptor antagonist).

Numerous chemical substances are known to have histamine H₁ receptor antagonist activity. Many useful compounds can be classified as ethanolamines, ethylenediamines, alkylamines, phenothiazines or piperidines. Representative H₁ receptor antagonists include, without limitation: astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratadine (also known as SCH-34117), diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, meclizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast, pyrilamine, promethazine, terfenadine, tripeleminamine, temelastine, trimeprazine and triprolidine. Other compounds can readily be evaluated to determine activity at H₁ receptors by known methods, including specific blockade of the contractile response to histamine of isolated guinea pig ileum. See for example, WO98/06394 published February 19, 1998.

Thus, in the methods of this invention wherein a compound of Formula I is combined with an effective amount of an H₁ receptor antagonist, said H₁ receptor antagonist is selected from: astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratadine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, meclizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast, pyrilamine, promethazine, terfenadine, tripeleminamine, temelastine, trimeprazine or triprolidine.

Also, in the methods of this invention wherein a compound of Formula I is combined with an effective amount of an H₁ receptor antagonist, said H₁ receptor antagonist is selected from: astemizole, azatadine, azelastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, carebastine, descarboethoxyloratadine,

diphenhydramine, doxylamine, ebastine, fexofenadine, loratadine, levocabastine, mizolastine, norastemizole, or terfenadine.

Also, in the methods of this invention wherein a compound of Formula I is combined with an effective amount of an H₁ receptor antagonist, said H₁ receptor antagonist is selected from: azatadine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, carebastine, descarboethoxyloratadine (also known as SCH-34117), diphenhydramine, ebastine, fexofenadine, loratadine, or norastemizole.

Also, in the methods of this invention wherein a compound of Formula I is combined with an effective amount of an H₁ receptor antagonist, said H₁ receptor antagonist is loratadine.

Also, in the methods of this invention wherein a compound of Formula I is combined with an effective amount of an H₁ receptor antagonist, said H₁ receptor antagonist is descarboethoxyloratadine.

Also, in the methods of this invention wherein a compound of Formula I is combined with an effective amount of an H₁ receptor antagonist, said H₁ receptor antagonist is fexofenadine.

Also, in the methods of this invention wherein a compound of Formula I is combined with an effective amount of an H₁ receptor antagonist, said H₁ receptor antagonist is cetirizine.

Preferably, in the above methods, allergy-induced airway responses are treated.

Also, preferably, in the above methods, allergy is treated.

Also, preferably, in the above methods, nasal congestion is treated.

Preferably, in the above methods using a combination of a compound of Formula I (H₃ antagonist) and an H₁ antagonist, the H₁ antagonist is selected from: loratadine, descarboethoxyloratadine, fexofenadine or cetirizine. Most preferably the H₁ antagonist is loratadine or descarboethoxyloratadine.

In the methods of this invention wherein a combination of an H₃ antagonist of this invention (compound of Formula I) is administered with a H₁ antagonist, the antagonists can be administered simultaneously, consecutively (one after the other within a relatively short period of time), or sequentially (first one and then the other over a period of time). In general, when the antagonists are administered

45

- 13 -

consecutively or sequentially, the H₃ antagonist of this invention (compound of Formula I) is administered first.

Thus, one embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 32 and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 54 and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 55 and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 253A and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 287 and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 320 and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, congestion, hypotension, cardiovascular disease, hypotension, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract, obesity, sleeping disorders, disturbances of the central nervous system, attention deficit hyperactivity disorder, hypo and hyperactivity of the central nervous system, Alzheimer's disease, schizophrenia, and migraine comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 32.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, congestion, hypotension, cardiovascular disease, hypotension, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract, obesity, sleeping disorders, disturbances of the central nervous system, attention deficit hyperactivity disorder, hypo and hyperactivity

49

- 14 -

of the central nervous system, Alzheimer's disease, schizophrenia, and migraine comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 54.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
5 allergy, allergy-induced airway responses, congestion, hypotension, cardiovascular disease, hypotension, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract, obesity, sleeping disorders, disturbances of the central nervous system, attention deficit hyperactivity disorder, hypo and hyperactivity of the central nervous system, Alzheimer's disease, schizophrenia, and migraine
10 comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 55.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
allergy, allergy-induced airway responses, congestion, hypotension, cardiovascular disease, hypotension, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic
15 secretion of the gastro-intestinal tract, obesity, sleeping disorders, disturbances of the central nervous system, attention deficit hyperactivity disorder, hypo and hyperactivity of the central nervous system, Alzheimer's disease, schizophrenia, and migraine comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 253A.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
20 allergy, allergy-induced airway responses, congestion, hypotension, cardiovascular disease, hypotension, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract, obesity, sleeping disorders, disturbances of the central nervous system, attention deficit hyperactivity disorder, hypo and hyperactivity
25 of the central nervous system, Alzheimer's disease, schizophrenia, and migraine comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 287.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
allergy, allergy-induced airway responses, congestion, hypotension, cardiovascular
30 disease, hypotension, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract, obesity, sleeping disorders, disturbances of the central nervous system, attention deficit hyperactivity disorder, hypo and hyperactivity of the central nervous system, Alzheimer's disease, schizophrenia, and migraine

comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 320.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy-induced airway responses comprising administering to a patient in need of
5 such treatment an effective amount of Compound 32.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy-induced airway responses comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 54.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating
10 allergy-induced airway responses comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 55.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy-induced airway responses comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 253A.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating
15 allergy-induced airway responses comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 287.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy-induced airway responses comprising administering to a patient in need of
20 such treatment an effective amount of Compound 320.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy or nasal congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 32.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy
25 or nasal congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 54.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy or nasal congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 55.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy
30 or nasal congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 253A.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy or nasal congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 287.

5 Another embodiment of this invention is directed to a method of treating allergy or nasal congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 320.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 32, and an effective amount of H₁ receptor antagonist, and a pharmaceutically effective carrier.

10 Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 54, and an effective amount of H₁ receptor antagonist, and a pharmaceutically effective carrier. Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 55, and an effective amount of H₁ receptor
15 antagonist, and a pharmaceutically effective carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 253A, and an effective amount of H₁ receptor antagonist, and a pharmaceutically effective carrier.

20 Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 287, and an effective amount of H₁ receptor antagonist, and a pharmaceutically effective carrier. Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound 320, and an effective amount of H₁ receptor antagonist, and a pharmaceutically effective carrier.

25 Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 32 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist.

30 Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 54 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a Compound 55 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist. Another

5 embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 253A in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: 10 allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 287 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering 15 to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 320 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 32 in 20 combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratadine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, 25 medizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast, pyrilamine, promethazine, terfenadine, tripeleminamine, temelastine, trimeprazine or triprolidine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering 30 to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 54 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine,

descarboethoxyloratadine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, meclizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast, pyrillamine, promethazine, terfenadine, tripeleennamine, temelastine, trimeprazine or
5 triprolidine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 55 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:
10 astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratadine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, meclizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast,
15 pyrillamine, promethazine, terfenadine, tripeleennamine, temelastine, trimeprazine or triprolidine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 253A in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:
20 astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratadine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, meclizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast,
25 pyrillamine, promethazine, terfenadine, tripeleennamine, temelastine, trimeprazine or triprolidine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 287 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:
30 astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine,

- 19 -

descarboethoxyloratadine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, meclizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast, pyrillamine, promethazine, terfenadine, tripeleennamine, temelastine, trimeprazine or
5 triprolidine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 320 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:

10 astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carbastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratadine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, meclizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast,
15 pyrillamine, promethazine, terfenadine, tripeleennamine, temelastine, trimeprazine or triprolidine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 32 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:
20 loratadine, descarboethoxyloratadine, fexofenadine or cetirizine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 54 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:
25 loratadine, descarboethoxyloratadine, fexofenadine or cetirizine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 55 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:
30 loratadine, descarboethoxyloratadine, fexofenadine or cetirizine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering

g 2

- 20 -

to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 253A in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: loratadine, descarboethoxyloratadine, fexofenadine or cetirizine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
5 allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 287 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: loratadine, descarboethoxyloratadine, fexofenadine or cetirizine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
10 allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 320 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: loratadine, descarboethoxyloratadine, fexofenadine or cetirizine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
15 allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 32 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: loratadine or descarboethoxyloratadine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
20 allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 54 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: loratadine or descarboethoxyloratadine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
25 allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 55 in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: loratadine or descarboethoxyloratadine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
30 allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 253A in combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from: loratadine or descarboethoxyloratadine.

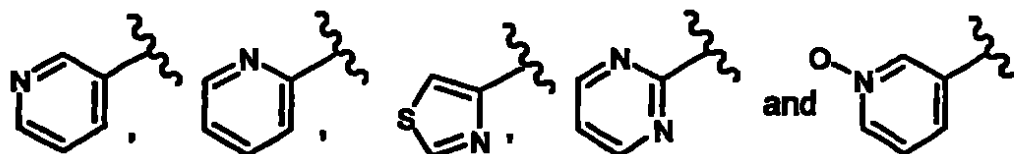
Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering
to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 287 in
combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:
5 loratadine or descarboethoxyloratadine.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating:
allergy, allergy-induced airway responses, and congestion comprising administering
to a patient in need of such treatment an effective amount of Compound 320 in
combination with an effective amount of an H₁ receptor antagonist selected from:
10 loratadine or descarboethoxyloratadine.

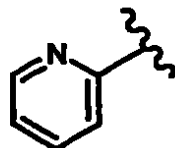
R¹ is preferably selected from:

- (A) aryl (most preferably phenyl);
(B) substituted aryl (e.g., substituted phenyl), wherein the
15 substituents on said substituted aryl are most preferably selected from: (1) halo (e.g.,
monohalo or dihalo), more preferably chloro or fluoro, even more preferably
monochloro, dichloro, monofluoro or difluoro; or (2) alkyl, more preferably unbranched
(i.e., straight chain, e.g., methyl) alkyl, even more preferably substituted alkyl, still
more preferably alkyl substituted with halo (e.g., 1, 2 or 3 halo atoms, such as Cl or
20 F), even still more preferably alkyl substituted with fluoro atoms, yet still more
preferably trifluoromethyl;

- (C) heteroaryl, most preferably a five or six membered heteroaryl
ring, more preferably a six membered heteroaryl ring, and still more preferably pyridyl,
examples of heteroaryl rings include pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, thiazolyl or pyridyl N-
25 Oxide, most preferred heteroaryl rings are exemplified by



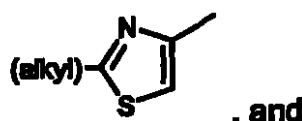
wherein



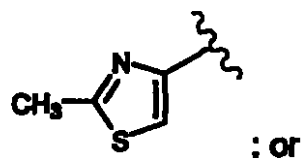
- 22 -

is preferred more;

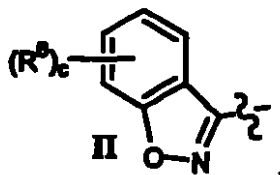
- (D) substituted heteroaryl, most preferably halo or alkyl substituted heteroaryl (e.g., halopyridyl (e.g., fluoropyridyl) and alkylthiazolyl), more preferably substituted heteroaryl wherein the substituents are independently selected from the same or different alkyl groups (even more preferably one straight chain alkyl group, e.g., methyl), still more preferably alkyl substituted thiazolyl, and even more preferably



yet even more preferably



- (E) when R^1 is taken together with X, then the moiety is



wherein c is most preferably 0 or 1, and when c is 1 then R^6 is most preferably halo, and when c is 1 then R^6 is more preferably fluoro.

- X is preferably $=C(NOR^3)$ wherein R^3 is preferably selected from H, alkyl or halo substituted alkyl (e.g., fluoro substituted alkyl, such as $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), most preferably alkyl, more preferably methyl or ethyl, and still more preferably methyl.

Preferably M^2 is nitrogen.

n is preferably 2.

a is preferably 0 or 1, and most preferably 0.

- b is preferably 0 or 1, and most preferably 0.

c is preferably 0 or 1, and most preferably 0, and when c is 1 then R^6 is preferably halo, and when c is 1 R^6 is most preferably fluoro.

e is preferably 1-5.

Y is preferably $=C(O)$ (i.e., $=C=O$).

- M^3 and M^4 are preferably selected such that: (1) one is carbon and the other is nitrogen, or (2) both are nitrogen, with M^3 most preferably being carbon.

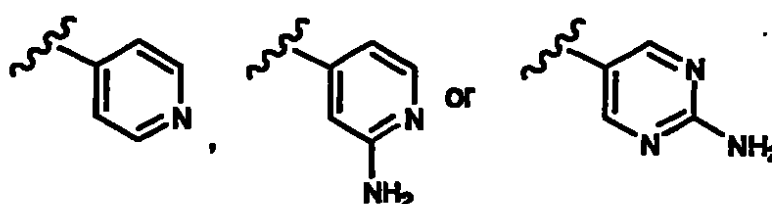
- 23 -

p is preferably 2.

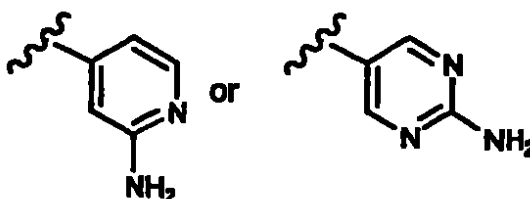
Z is preferably C₁ to C₃ alkyl, and most preferably



R² is preferably a six membered heteroaryl ring, most preferably pyridyl, substituted pyridyl, pyrimidinyl or substituted pyrimidinyl, more preferably pyridyl, pyridyl substituted with -NR⁴R⁵, pyrimidinyl or pyrimidinyl substituted with -NR⁴R⁵, still more preferably pyridyl, pyridyl substituted with -NH₂ (i.e., R⁴ and R⁵ are H), pyrimidinyl or pyrimidinyl substituted with -NH₂ (i.e., R⁴ and R⁵ are H), and even more preferably



and still even more preferably



R³ is preferably H or alkyl, most preferably H or methyl.

R⁴ is preferably H or lower alkyl, most preferably H or methyl, and more preferably H.

R⁵ is preferably H, C₁ to C₆alkyl or -C(O)R⁴, most preferably H or methyl, and more preferably H.

R¹² is preferably alkyl, hydroxyl or fluoro, and most preferably H.

R¹³ is preferably alkyl, hydroxyl or fluoro, and most preferably H.

Representative compounds of this invention include, but are not limited to:

Compounds 23, 30, 31, 32, 33, 41, 44, 45, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 65, 75, 76, 80, 82, 83, 88, 92, 99, 104, 105, 110, 111, 117, 121, 123, 127, 128, 200-241, 244-273, 275, and 278-282, 287, 296, 301-439 and 446.

Thus, representative compounds of this invention include, but are not limited to: Compounds 23, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 49, 50, 53, 54, 55, 59, 75, 76, 83, 88, 92,

§ 4

- 24 -

59, 104, 110, 117, 128, 200, 201, 203-215, 217-241, 244-246, 246A, 247-253, 253A, 254-273, 275, 278, and 280-282, 317, 334 and 403.

Preferred compounds of this invention are selected from: Compound 23, 30, 31, 32, 33, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 92, 212, 215, 218, 219, 220, 224, 225, 226, 227, 229, 233, 235, 237, 238, 246, 246A, 247, 248, 251, 253, 253A, 268-273, 275, 278-281, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-356, or 358-376.

Most preferred compounds of this invention are selected from: Compound 30, 31, 32, 33, 54, 55, 56, 57A, 225, 237, 246A, 253A, 273, 280, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-348, 350-356, 359-372, and 374-376.

Thus, one embodiment of this invention is directed to Compound 32.

Another embodiment of this invention is directed to Compound 54.

Another embodiment of this invention is directed to Compound 55.

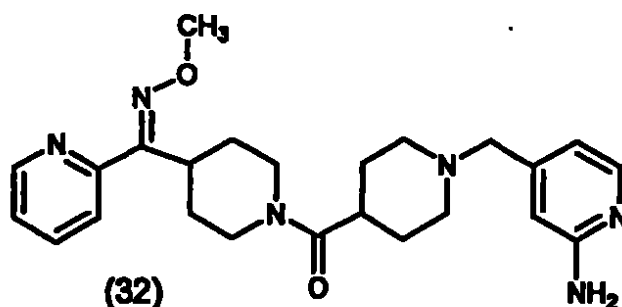
Another embodiment of this invention is directed to Compound 253A.

Another embodiment of this invention is directed to Compound 287.

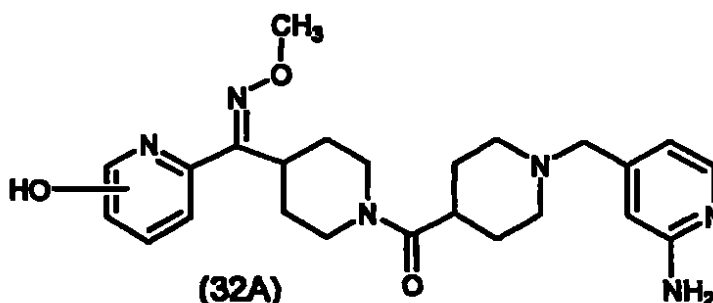
Another embodiment of this invention is directed to Compound 320.

Structures for the above compounds are found in the Examples below, and in Tables 1 to 3 below.

The more preferred compound of this invention is the compound of the formula:

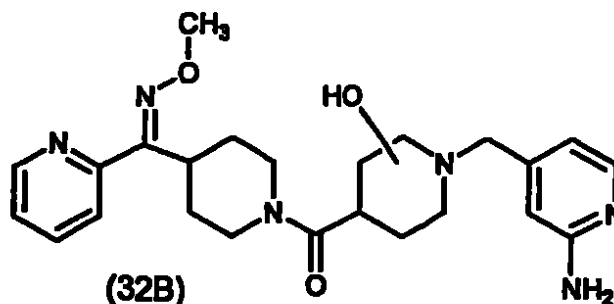


This invention also provides a compound of the formula:



This invention also provides a compound of the formula:

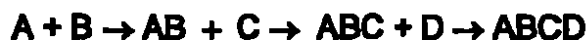
- 25 -



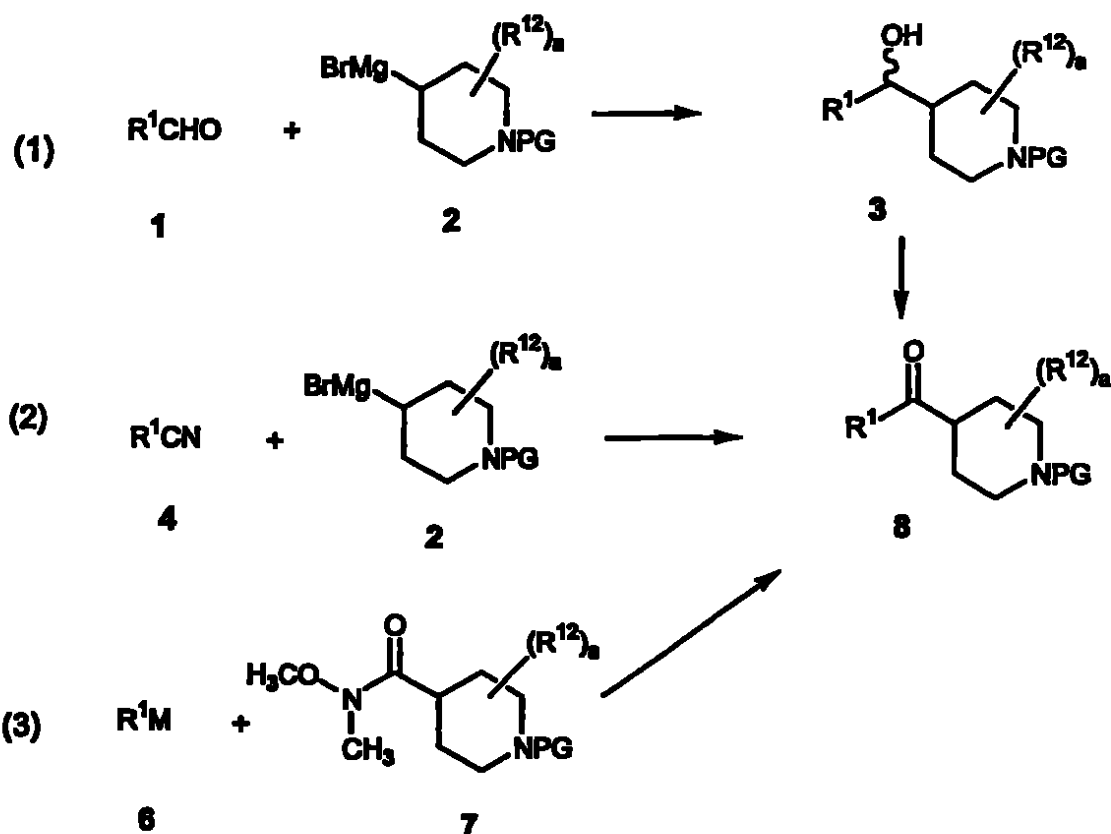
Compounds 32A and 32B can also be used in the pharmaceutical compositions, and the methods of this invention.

The following processes may be employed to produce compounds of the invention.

One synthetic route involves a linear sequence of reactions to obtain the desired compounds, i.e.,

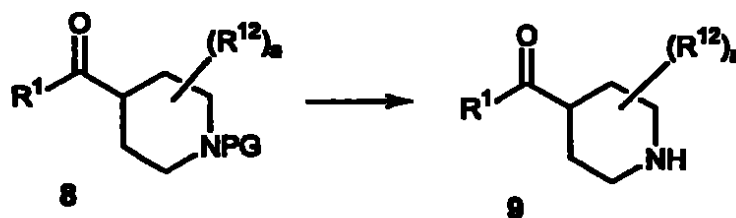


This linear sequence of reactions to synthesize compounds of this invention is illustrated below. In the illustrated procedure R^1 is aryl, heteroaryl, or alkyl; X = a ketone, oxime or substituted oxime; $M^1 = M^3$ = carbon; $M^2 = M^4$ = nitrogen; Y is $C=O$; $Z = CHR$; R^2 is heteroaryl; and n and $m = 2$ (n and m being 1 can also be prepared by this procedure).

Step: 1 Synthesis of Ketone 8

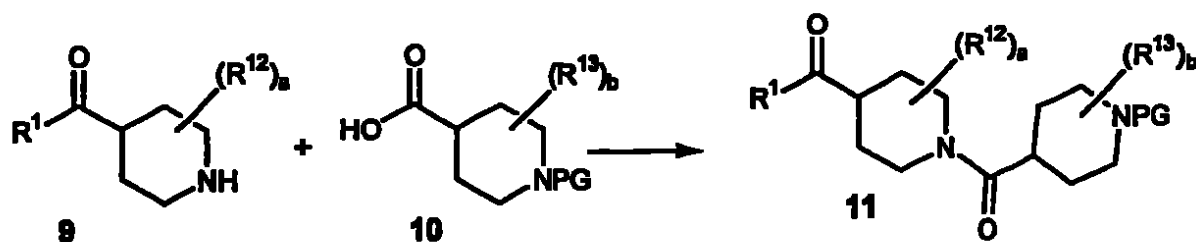
In the above equations PG represents a protecting group, and M represents Li or MgX^1 (wherein X^1 represents Cl, Br or I).

In equation 1 and 2, a Grignard reagent 2 is reacted with an electrophile such as the aldehyde 1 or the nitrile 4 in a suitable aprotic solvent such as THF or ether. PG represents a protecting group. Suitable protecting groups include, for example, methyl and benzyl. In the case of nitrile 4, acidic workup yields the ketone 8 directly. Alcohol 3 can be oxidized by a number of different reagents to give 8. Alternatively, the amide 7 can be reacted with an organometallic reagent to directly give the ketone 8. Suitable protecting groups for this step include carbamates or amides or the like. Thus, examples of protecting groups in equation 3 include t-BOC, CBZ and Fmoc.

Step 2: Deprotection of 8

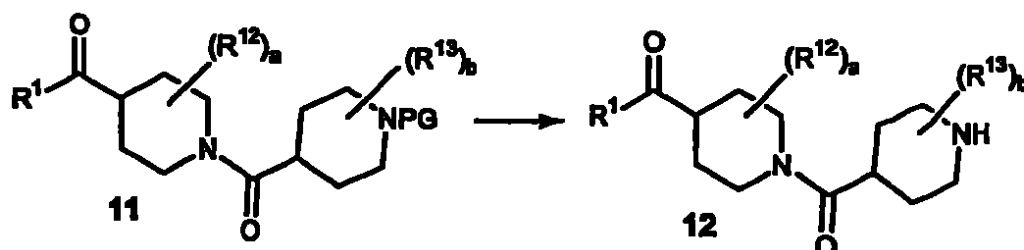
When the protecting group, PG, is a methyl group, said methyl group can be removed using a reagent such as a chloroformate; when PG is a carbamate, such as, a t-Boc group, it can be removed by dilute acid, such as, for example HCl.

5 Step 3: Synthesis of 11



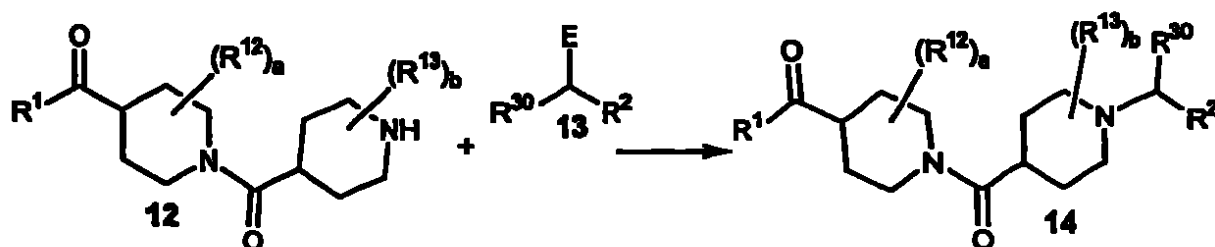
Amine 9 can be coupled to acid 10 using a number of methods well known in the art such as DCC or PyBOP. Alternatively, the acid 10 can be activated by conversion to the acid chloride or mixed anhydride and then reacted with the amine 9 to give 11. Suitable protecting groups for 10 include, for example, t-Boc.

Step 4: Synthesis of Amine 12



Compound 11 in which the protecting group is a t-Boc can be deprotected under acidic conditions such as HCl in dioxane or TFA in CH₂Cl₂ to give the amine 12.

Step 5: Synthesis of Compound 14



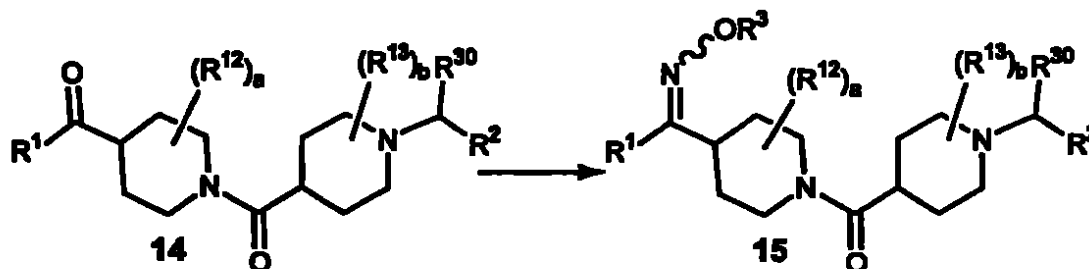
R³⁰ in 13 represents an alkyl group. E is a leaving group, halogen, or E is a carbonyl group.

Compound 14 can be prepared by reacting amine 12 with 13. When E represents a carbonyl group (C=O), 12 and 13 are combined in a solvent such as

- 28 -

CH₂Cl₂ in the presence of molecular sieves. After the reaction is complete (e.g., 1 to 10 h), a reducing agent such as NaBH(OAc)₃ is added. Alternatively, when E is a halogen atom such as Cl or Br, 12 and 13 are combined in a solvent, such as DMF, in the presence of a tertiary amine base to give the product 14. Suitable protecting groups include, for example t-Boc, phthaloyl.

Step 6: Synthesis of Compound 16



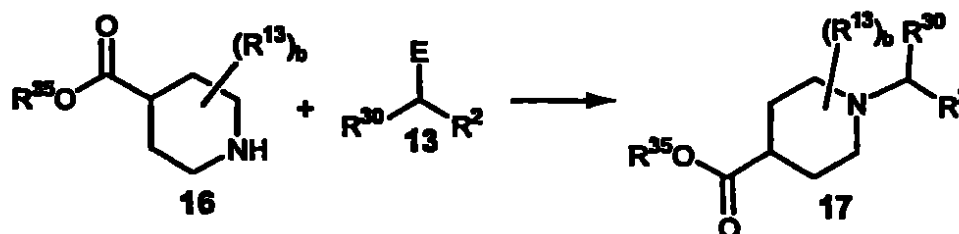
Compound 14 can be converted to the oxime 15 by combining 14 with H₂NOR³·HCl in pyridine at a temperature of 40 – 60°C. Alternatively, 14 can be combined with H₂NOR³·HCl in an alcoholic solvent in the presence of a base, such as, NaOAc, to give 15.

An alternate approach to the synthesis of compounds of Formula I involves the synthesis of the two halves of the molecule followed by coupling of the two pieces, i.e.,



In this case, the synthesis of the AB fragment is the same as that described above. The synthesis of the CD fragment is given below.

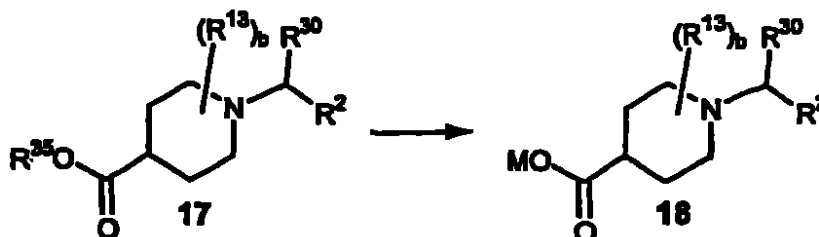
Step 1: Synthesis of Compound 17



R³⁰ is as defined above (i.e., alkyl). R³⁵ is methyl or ethyl.

Compound 17 is synthesized in the same manner as that described for the synthesis of compound 14.

Step 2: Synthesis of Compound 18



5

M represents Li, Na, or K.

Compound 17 is saponified in a mixed solvent, such as, for example: (1) EtOH or MeOH and water, or (2) THF, water, and MeOH, using an alkali metal base such as LiOH or NaOH at a temperature of from 50 to 100°C to give the salt 18.

10

Compound 18 can be combined with compound 9, as described above, to give 14. The remaining steps are the same.

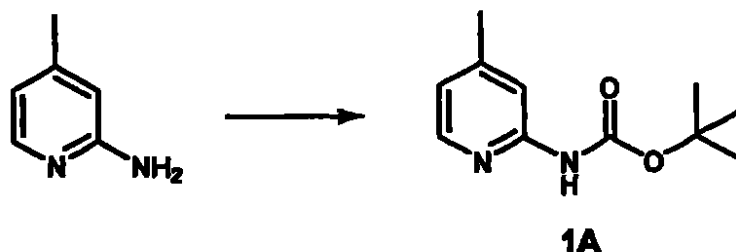
Compounds useful in this invention are exemplified by the following examples which should not be construed as limiting the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures within the scope of the invention may be apparent to those skilled in the art.

15

Example 1

Step 1

20

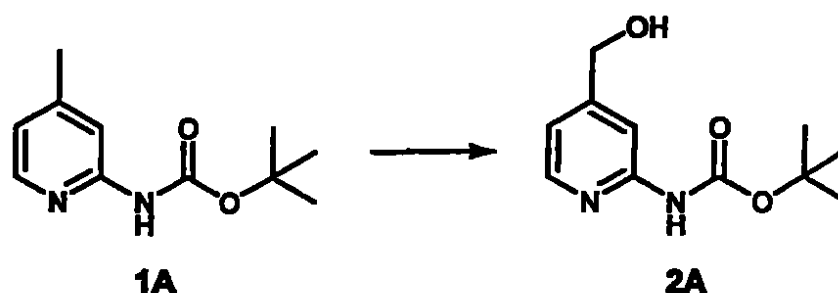


1A

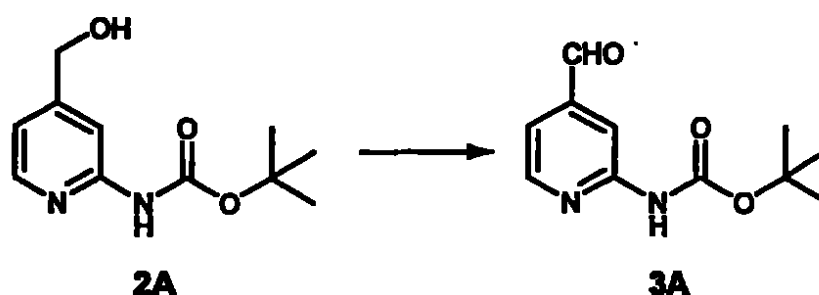
To a solution of 10.81 g (100 mmol) of 2-amino-4-methylpyridine in 250 ml of tert-butanol was added 26.19 g (120 mmol) of BOC anhydride. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, concentrated, loaded on silica gel and flash chromatographed (from 30% hexanes/ CH₂Cl₂ to 0 - 2% acetone/ CH₂Cl₂) to produce 15.25 g (73.32 mmol; 73%) of 1A as a white solid.

25

- 30 -

Step 2

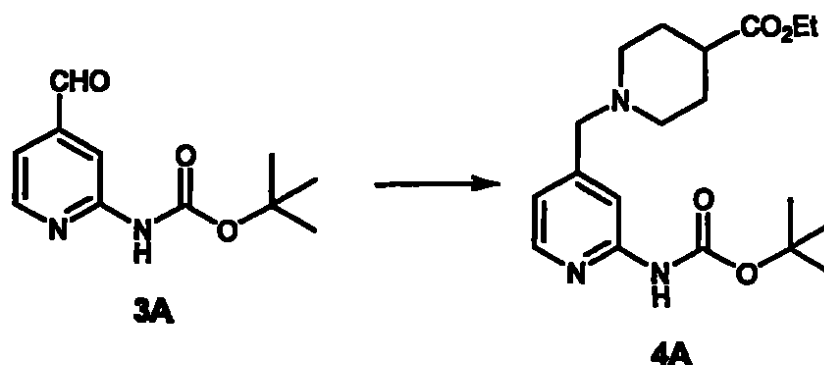
To a -78°C solution of 1A (35.96 g, 173 mmol) in THF (1.4 L) was added 1.4 M BuLi solution (272 ml, 381 mmol) in hexanes in portions over 30 min. Reaction mixture was then allowed to warm up and was stirred for 2 h at room temperature, which resulted in the formation of an orange precipitate. The mixture was cooled back to -78°C , and predried oxygen (passed through a Drierite column) was bubbled through the suspension for 6 h while the temperature was maintained at -78°C . Reaction mixture color changed to yellow during this time. It was then quenched at -78°C with 51.4 ml (700 mmol) of Me_2S followed by 22 ml (384 mmol) of AcOH. Reaction mixture was allowed to warm up and was stirred for 48 h at room temperature. Dilution with water and extraction with EtOAc were followed by concentration and flash chromatography (0 – 15% acetone/ CH_2Cl_2) to provide 20.15 g (90 mmol; 52%) of alcohol 2A as a pale yellow solid.

Step 3

To a solution of 19.15 g (85.5 mmol) of alcohol 2A in 640 ml of CH_2Cl_2 was added saturated aqueous solution of 8.62 g (103 mmol) of NaHCO_3 and 444 mg (4.3 mmol) of NaBr. Reaction mixture was cooled to 0°C , and 140 mg (0.90 mmol) of TEMPO was introduced. Upon vigorous stirring 122 ml of 0.7 M (85.4 mmol) commercial bleach solution (5.25% in NaOCl) was added in portions over 40 min. After additional 20 min at 0°C reaction mixture was quenched with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and allowed to warm to room temperature. Dilution with water and

extraction with CH_2Cl_2 were followed by concentration and flash chromatography (from 30% hexanes/ CH_2Cl_2 to 0 - 2% acetone/ CH_2Cl_2) to afford 15.97 g (71.9 mmol; 84%) of aldehyde 3A as an off-white solid.

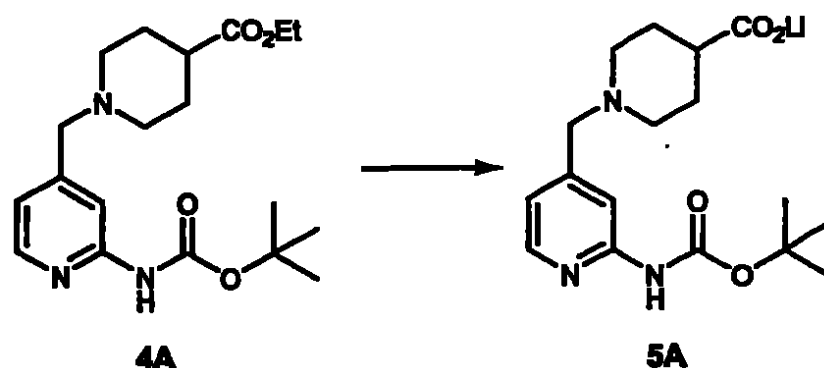
5 **Step 4**



To a solution of 11.87 g (53.5 mmol) of aldehyde 3A in 370 ml of CH_2Cl_2 was added 9.07 ml (58.8 mmol) of ethyl isonipecotate followed by four drops of AcOH. Reaction mixture was then stirred for 40 min at room temperature after which 22.68 g (107 mmol) of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ was introduced. Reaction mixture was stirred overnight at room temperature, neutralized with saturated aqueous NaHCO_3 , diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . Concentration and flash chromatography (0 - 4% sat. NH_3 in MeOH/ CH_2Cl_2) provided 19.09 mg (52.6 mmol; 98%) of 4A as an off-white solid.

15

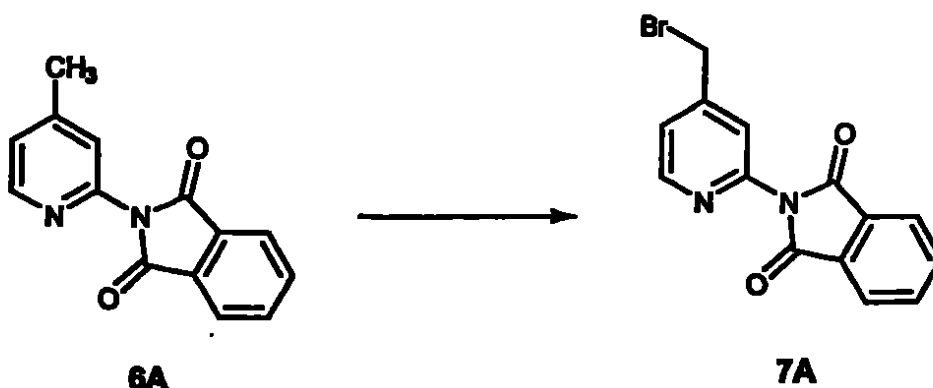
Step 5



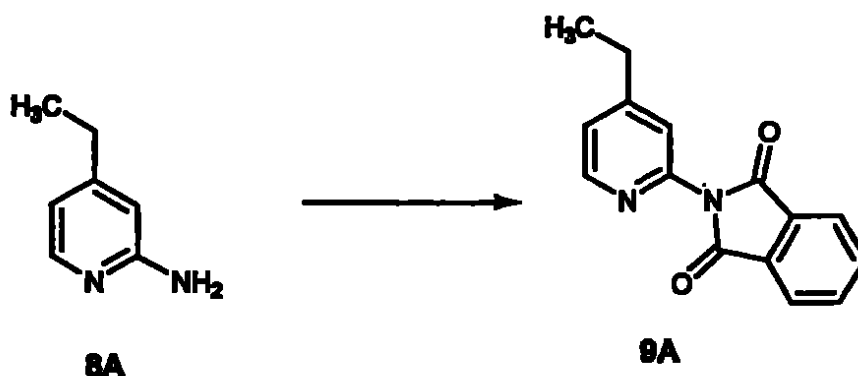
To a solution of 1.57 g (4.33 mmol) of ester 4A in 10 ml of a 3 : 1 : 1 mixture of THF - water - methanol was added 0.125 g (5.21 mmol) of LiOH. Reaction mixture was stirred overnight at room temperature, concentrated and exposed to high vacuum to obtain 1.59 g of crude acid 5A as a yellowish solid which was used without purification.

5 ?

- 32 -

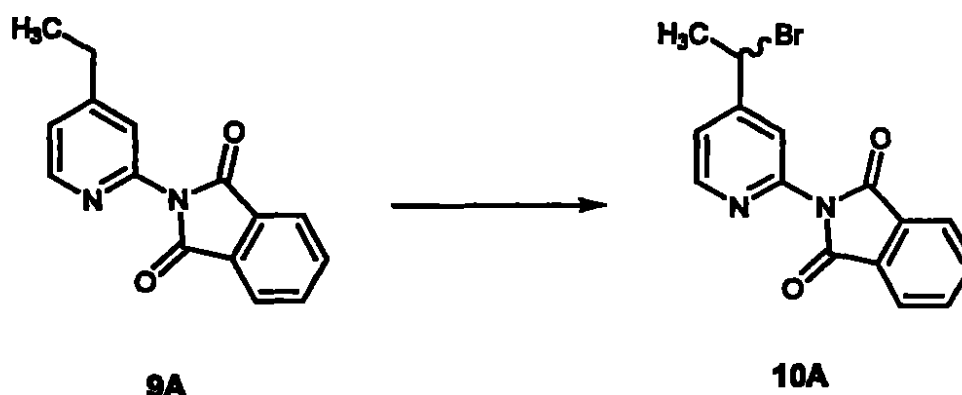
Example 2

A solution of compound 6A (42mmol), NBS (126mmol) and Bz₂O₂ (4.2mmol) in CCl₄ (400ml) was refluxed at 80°C for 5 h, cooled and stirred at room temperature overnight. The reaction was filtered and concentrated, and the residue was purified by flash column (30% EtOAc/Hexane) to obtain the desired compound 7A (3.1g, 23%).

Example 3**Step 1**

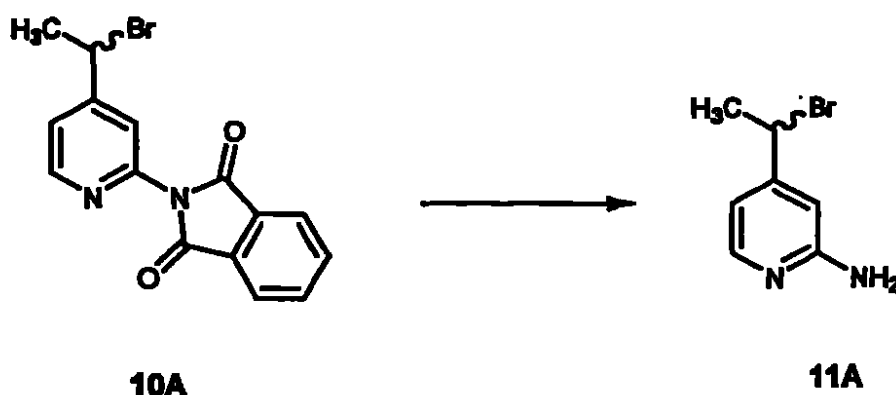
To a solution of 8A (10 g, 79.4 mmol) and DMAP (0.029 g, 0.24 mmol) in methylene chloride (150 mL) at 0°C was added phthaloyl dichloride (16.1 g, 79.4 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring overnight, the reaction was washed with saturated aqueous NaHCO₃, water, dried and concentrated to give compound 9A as a yellow solid (20 g, 99.8%) which was used without further purification.

- 33 -

Step 2

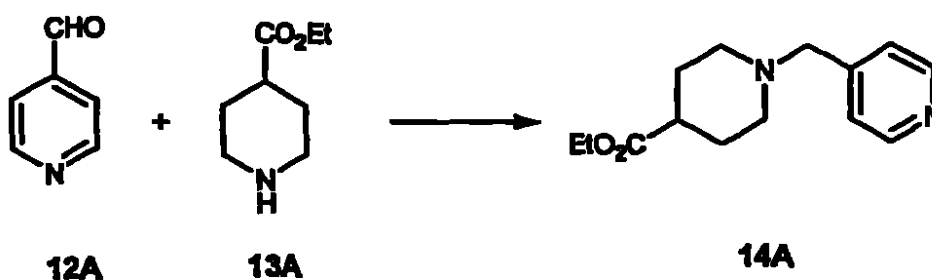
In a manner similar to that described in Example 2, compound 9A (20 g, 79.3 mmol) was converted to compound 10A.

5

Step 3

Compound 10A (0.5 g, 1.5 mmol) and hydrazine (0.5 M in ethanol, 5 mL, 2.5 mmol) were combined and stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water and extracted with methylene chloride. The organic layer was dried, concentrated and the residue purified on a flash column (3% methanol in ethyl acetate) to give compound 11A (0.2 g, 66%).

10

Example 4**Step 1**

59

- 34 -

Compounds **12A** (2 g, 18.3 mmol) and **13A** (3.5 g, 22 mmol) were dissolved in methylene chloride and stirred at room temperature for 1 h. $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (5.4 g, 25.6 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 5h. The reaction was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried and concentrated, and the residue purified by flash column (2% methanol in ethyl acetate). Compound **14A** was obtained (4.5g, 99%).

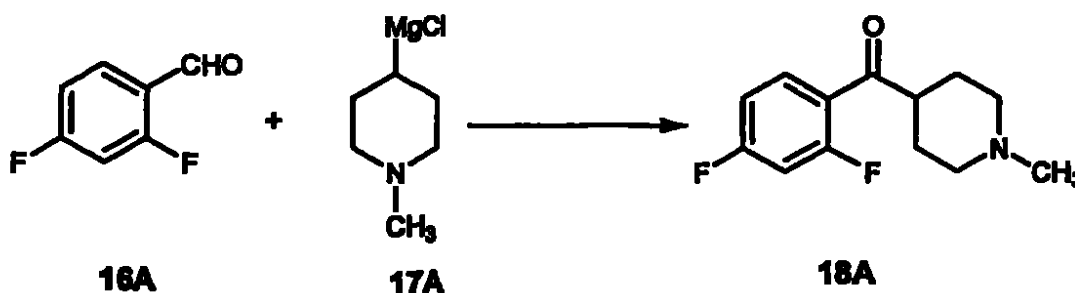
Step 2



In a manner similar to that described in Example 1, Step 5, compound **14A** (0.35 g, 1.4 mmol) was converted to compound **15A** (0.31g, 100%).

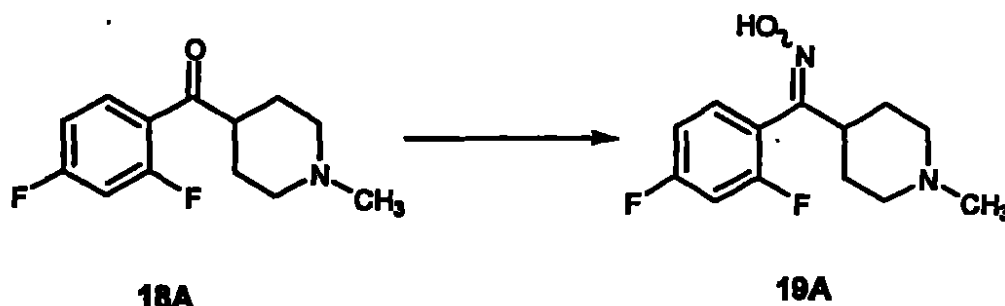
Example 5

Step 1

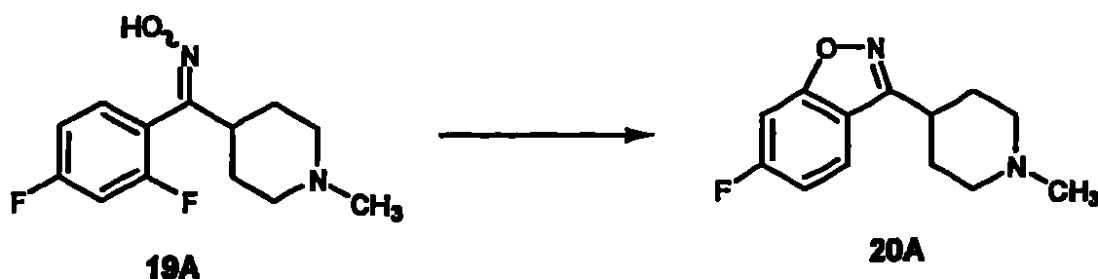


To the solution of 2,4-difluorobenzaldehyde (**16A**, 28.1mmol) in THF (10ml) was added the Grignard reagent **17A** (1.33M in THF, 30ml), and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl (150ml), extracted three times with EtOAc (100ml), dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (20% MeOH/EtOAc) yielded the desired compound **18A** (1.8g, 27%).

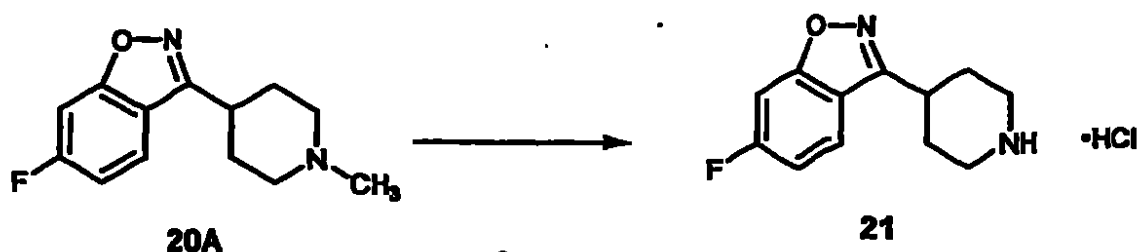
- 35 -

Step 2

Compound **18A** (1.6 g, 6.7 mmol), $\text{H}_2\text{NHOH}\cdot\text{HCl}$ (0.95 g, 6.7 mmol) and pyridine (10 mL) were combined and heated to 60°C overnight. The pyridine was removed under vacuum and the residue treated with methylene chloride and saturated aqueous NaHCO_3 . The organic layer was separated, dried, and concentrated, and the residue purified by flash chromatography to give compound **19A** (1.4g, 82%).

10 **Step 3**

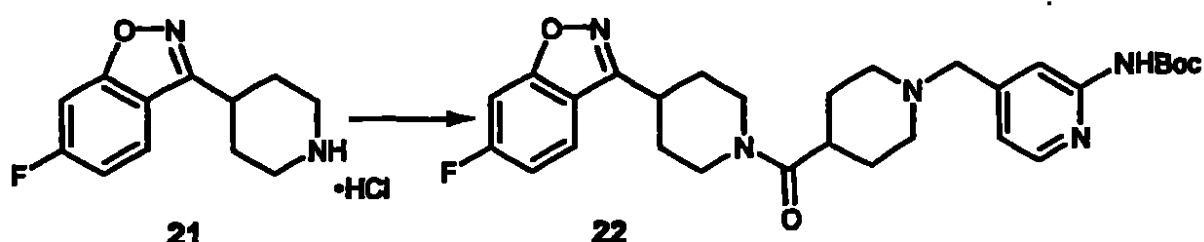
To the suspension of NaH (0.41g, 10.2 mmol) in THF (10ml) was slowly added a solution of **19A** (1.3 g, 5.11 mmol) in DMF (5 mL) dropwise and the reaction stirred at 70–75°C overnight. The mixture was extracted twice with EtOAc and three times with H_2O (30 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to give crude **20A** which was used without further purification (1.04 g, 87%).

Step 4

60

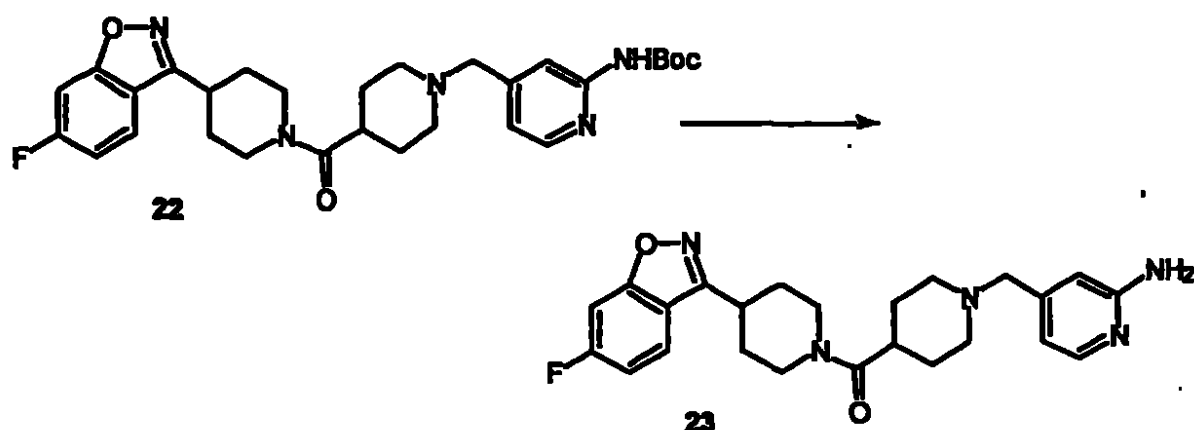
To the solution of compound 20A (4.3 mmol) in dichloroethane (20 ml) at 0°C was added 2-chloroethyl chloroformate (6.2 mmol) and triethylamine (7.2 mmol) and the reaction was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated, Et₂O was added to the residue, and the unreacted starting material was removed by filtration. The filtrate was concentrated and the residue redissolved in MeOH and refluxed for 30 min. Removal of the methanol gave the product 21 (0.3g) which was used without further purification.

Step 5



To a mixture of compound 21 (1.64 mmol), compound 5A (1.64 mmol) and PyBOP (1.64 mmol) was added DIPEA (4.92 mmol) and CH₂Cl₂ (10 ml), and the reaction was stirred over the weekend at room temperature. Saturated NaHCO₃ (100 ml) was added and the reaction was extracted and twice with CH₂Cl₂ (100 mL), dried over solid MgSO₄, concentrated and flash chromatographed (70% EtOAc/Hexane) to give compound 22 (1.04 mmol, 64%).

Step 6



Compound **22** (0.2 g, 0.37 mmol) was dissolved in CF₃CO₂H (3 mL) and methylene chloride (3 mL) and stirred at room temperature overnight. The solvent was removed by evaporation, saturated aqueous NaHCO₃ was added and mixture

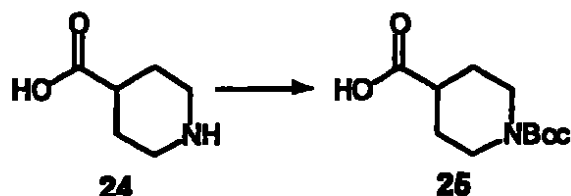
57

- 37 -

extracted with methylene chloride. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated, and the residue purified by flash chromatography to give compound 23 (0.11 g, 68%).

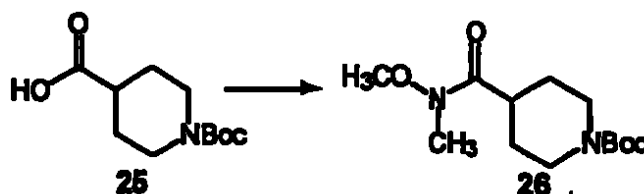
5 **Example 6**

Step 1



A solution of 24 (50 g, 387 mmol) and triethylamine (110 mL) in dioxane (400 mL) and water (400 mL) at 4°C was treated with Boc_2O (93 g, 426 mmol). The cooling bath was removed and the solution allowed to warm to room temperature. After 21h, the volume was reduced by two-thirds under vacuum. The residue was poured into ethyl acetate (250 mL) and water (250 mL). Saturated aqueous NaHCO_3 (250 mL) was added and the organic phase was separated and discarded. The aqueous phase was acidified with 10% HCl and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water, brine, and dried (Na_2SO_4), and concentrated to give 25 as a white powder (82 g, 94%).

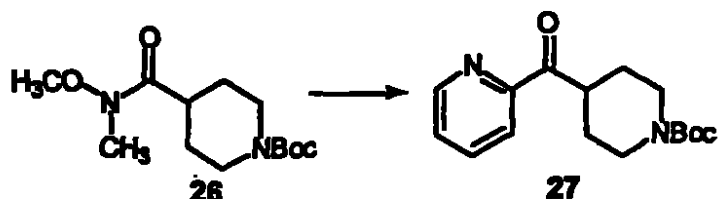
Step 2



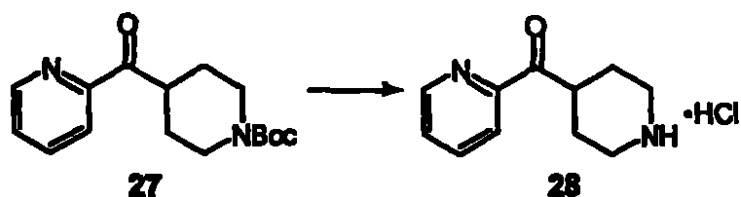
To a solution of compound 25 (40 g, 175 mmol) in DMF (250 mL) at 4°C was added N,O – dimethylhydroxylamine, hydrochloride (34 g), EDCI (44 g, 0.228 mol), HOBT (2.4 g), and DIPEA (120 mL). The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was then concentrated to half volume in vacuo and poured onto 1:1 ethyl acetate:water. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with additional ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH_4Cl , saturated aqueous NaHCO_3 , water, and brine, and dried. Concentration gave 26 as a light yellow oil (46.7 g, 99%)

61

- 38 -

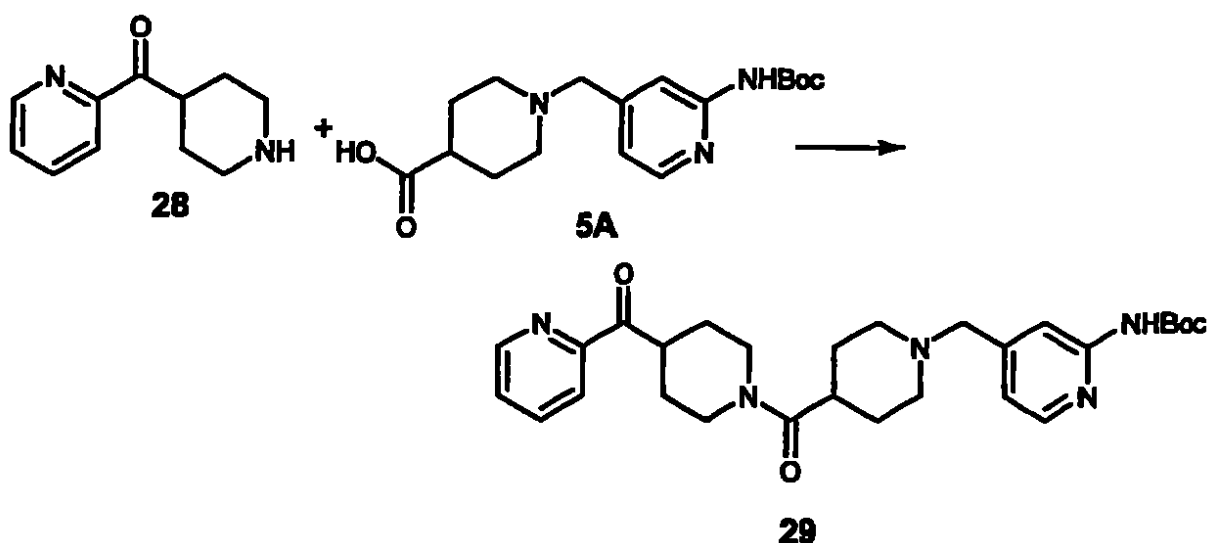
Step 3

To a solution of 2-bromopyridine (17.6 mL, 0.184 mol) in THF (600 mL) at -78°C was added n-BuLi (115 mL of a 1.6M solution in hexanes, 0.184 mol) dropwise over 15 min. After stirring for an additional 30 min at this temperature, a solution of 26 (25 g, 91.9 mmol) in THF (500 mL) was added dropwise over 15 min. The reaction was removed from the cold bath and placed in an oil bath and heated to 60°C for 1.5h. The reaction was then cooled to 4°C , diluted with ether (500 mL), and treated with saturated aqueous Na_2SO_4 (≈ 5 mL). The mixture was transferred to an Erlenmeyer flask and diluted with additional ether (700 mL). Additional saturated aqueous Na_2SO_4 was added followed by solid Na_2SO_4 . The mixture was filtered through a plug of solid Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Flash column chromatography (0-20% ethyl acetate in hexanes) yielded compound 27 as a yellow oil (16.85 g, 63%).

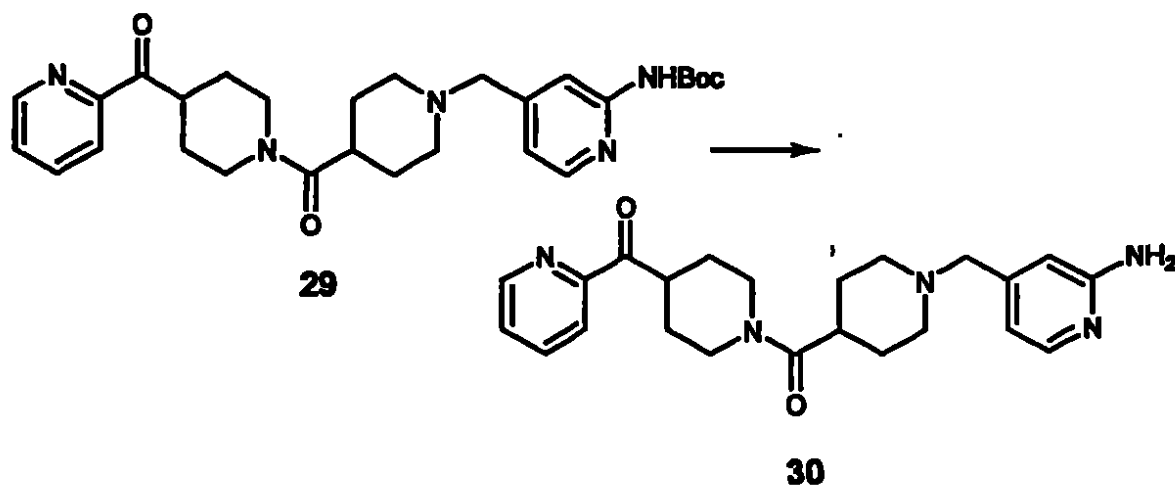
Step 4

A solution of 27 (3.3 g, 11.4 mmol) in methanol (50 mL) was treated with 4M HCl in dioxane (50 mL) and stirred at room temperature for 1.5 h. Removal of the solvent in vacuo gave 28 as a tan powder (3g, 100%).

- 39 -

Step 5

To a suspension of compound 5A (17.4 g, 50 mmol), compound 28 (11 g, 42 mmol), and diisopropylethylamine (34.6 mL, 199 mmol) in DMF (125 mL) was added
5 HOBT (7.83 g, 58 mmol), EDC (18.54 g, 96.7 mmol), and 4Å molecular sieves. The mixture was stirred for 40 h at room temperature, diluted with methylene chloride (600 mL) and 0.5 N NaOH (400 mL) and filtered. The precipitate was washed thoroughly with additional 0.5N NaOH and methylene chloride. The combined organic phases
10 were concentrated and chromatographed twice on silica gel (1:1 hexane:methylene chloride to 6% saturated NH₃ in methanol in methylene chloride) to produce 29 as a tan solid (22.3 g) which was used as is in the next step.

Step 6

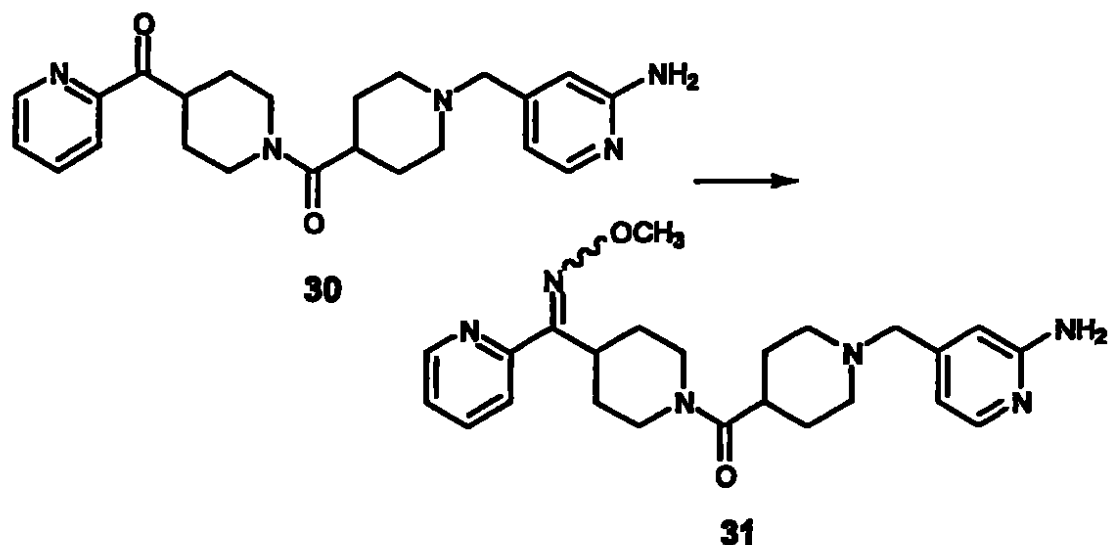
15 A solution of 29 (22.3 g, 44 mmol) in methylene chloride (120 mL) and trifluoroacetic acid (60 mL) was stirred for 7 h at room temperature. The reaction was

CL

- 40 -

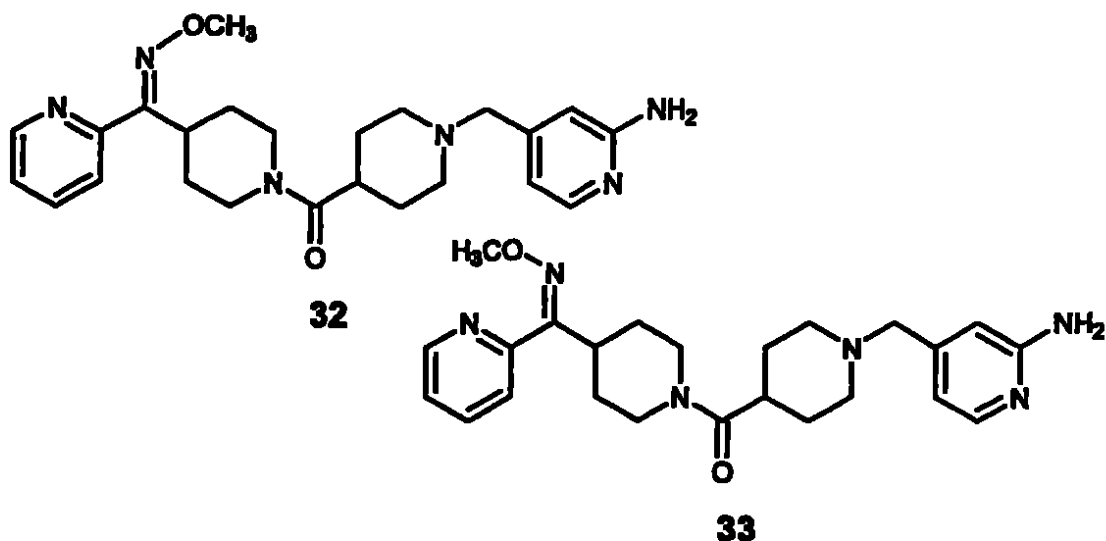
concentrated, exposed to high vacuum for 3h, dissolved in toluene and concentrated and then exposed again to high vacuum. The so-obtained crude brown oil was used in the next step without further purification.

5 **Step 7**



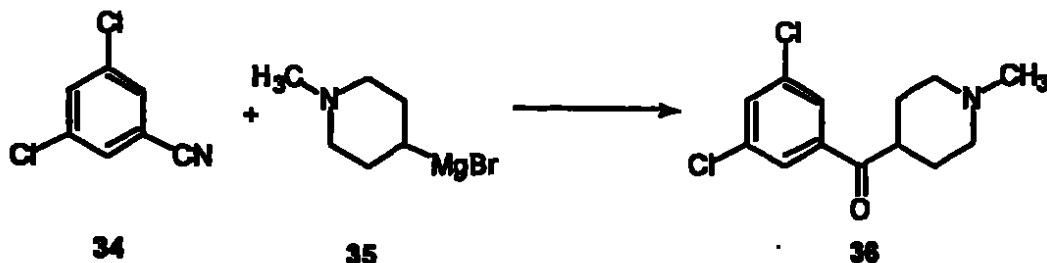
Compound 30 (~17.9 g, 44 mmol) was dissolved in pyridine (420 mL), treated with H₂NOCH₃·HCl (21.78 g, 264 mmol) and heated to 90°C for 14h. The reaction was then concentrated and the residue taken up in a mixture of methylene chloride. (500 mL) and 2N NaOH (500 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with additional methylene chloride (300 mL). The organic phases were dried and concentrated, and the residue chromatographed on SiO₂ (0-13% NH₃/MeOH in CH₂Cl₂) to produce a yellow solid (9.26 g). The mixed fractions from the column were rechromatographed to give an additional 3.23g of the desired material. Total yield 12.49 g (65% yield over the last two steps).

- 41 -

Step 8

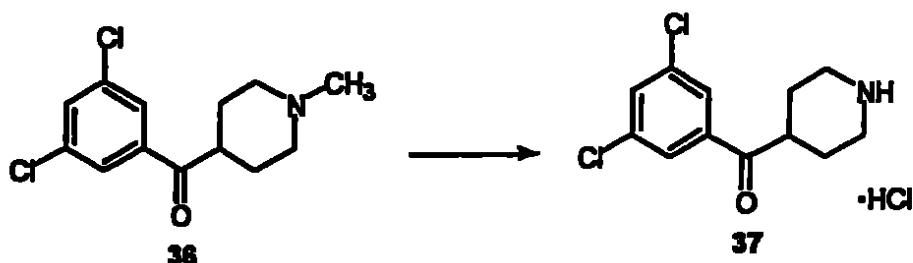
Compound **31** (1 g) in ethanol (15 mL) was separated into the pure isomers using a Chiralcel AD column (20 mm x 500 mm) (eluent: 75:25 hexane: isopropanol plus 0.5% N,N-diethylamine; flow rate: 50 mL/min; UV detection at 254 nm) to give compound **32** (0.6 g) and compound **33** (0.4 g). $[M+H]^+$ 437 for **32** and **33**.

Alternatively, compound **32** can preferably be prepared from compound **5A** in a manner similar to that described for compound **287** in Step 3 of Example 28.

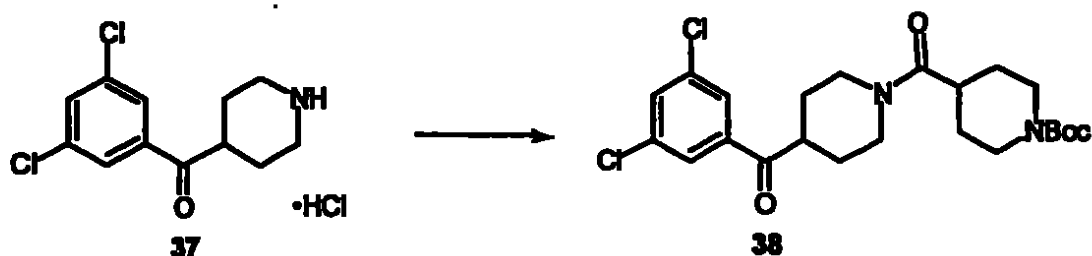
Example 7**Step 1**

To a solution of **34** (2.4 g, 13.5 mmol) in THF (15 mL) was added compound **35** (26 mL of a 1.3M solution) and the reaction stirred overnight at room temperature. 2N HCl was then added till the pH < 2 and the THF was removed under reduced pressure. The pH was neutralized by the addition of 1N NaOH and the aqueous phase extracted with 5% MeOH in EtOAc. The organic phase was dried, concentrated, and the residue chromatographed (20% MeOH in EtOAc) to give **36** (1.03 g, 28%).

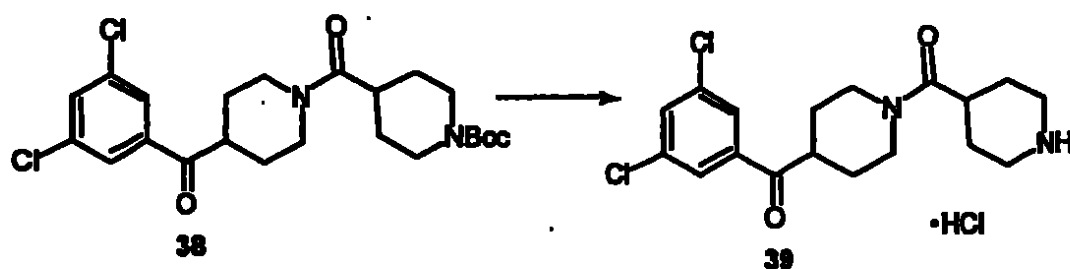
- 42 -

Step 2

To a solution of 36 (1.03 g, 3.78 mmol) in 1,2-dichloroethane (30 mL) was added 1-chloroethylchloro formate (0.76 mL, 7.6 mmol) and the reaction stirred at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue washed with ether. Solid residue was removed by filtration and the ether removed by evaporation to give an oil which was dissolved in MeOH (15 mL) and heated to reflux for 2h. Removal of the solvent gave 37 which was used in the next step without further purification (1.4 g).

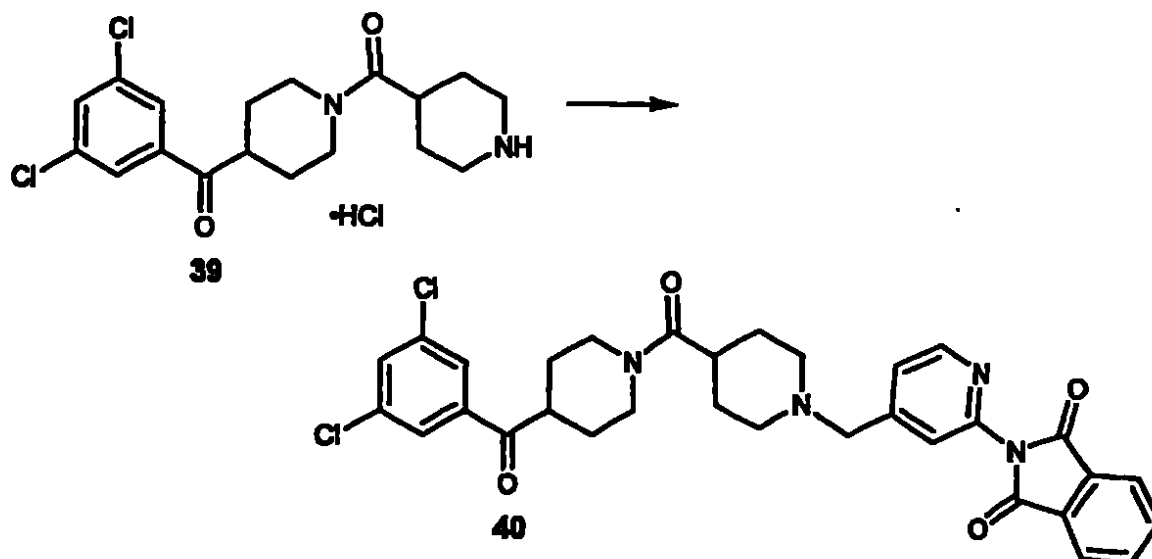
Step 3

Compound 37 (0.98 g, 3.78 mmol), N-Boc isonipocotic acid (0.87 g, 3.78 mmol), DEC (1.11 g, 5.7 mmol), HOBT (0.68g, 4.91 mmol) and DIPEA (3 mL) were combined in CH₂Cl₂ (40 mL) and stirred overnight at room temperature. The reaction was then diluted with CH₂Cl₂ and washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was dried, concentrated and the residue chromatographed (10% hexane in EtOAc) to give 38 (1.61 g, 91%).

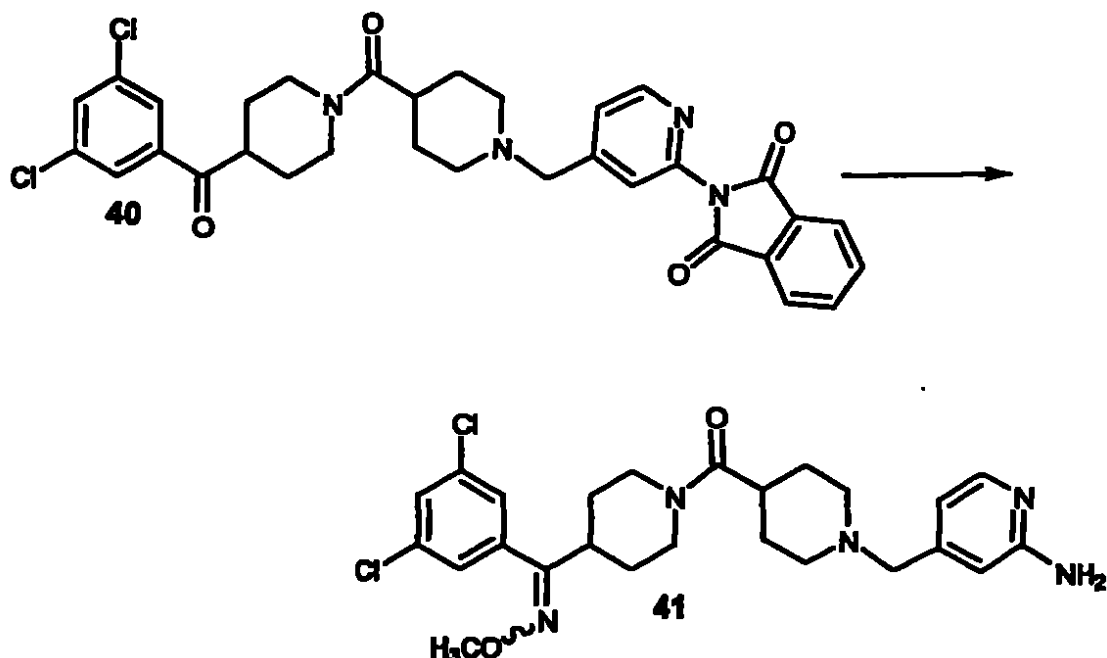
Step 4

- 43 -

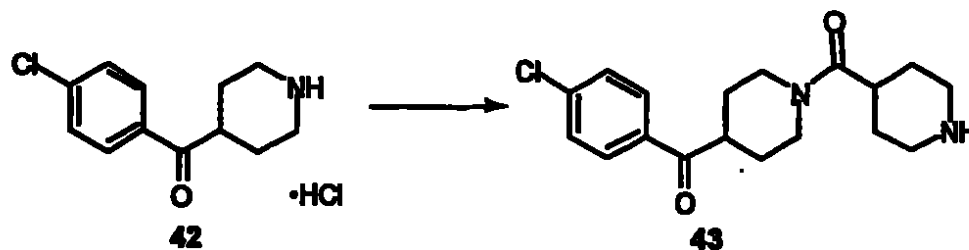
Compound 38 (1.61 g, 3.43 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was treated with 1N HCl in dioxane (5.2 mL) and stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo to give 39 (1.65 g) which was used without further purification.

5 **Step 5**

Compound 39 (1.65 g, 4.01 mmol), 7 (1.29 g, 4.07 mmol) and Et_3N (1.7 mL) were combined in DMF (40 mL) and stirred at room temperature overnight. The reaction was dissolved in EtOAc and washed 4 times with water. The organic layer was dried and concentrated, and the residue purified by chromatography (5% MeOH in EtOAc) to give 40 (0.6 g, 47%).

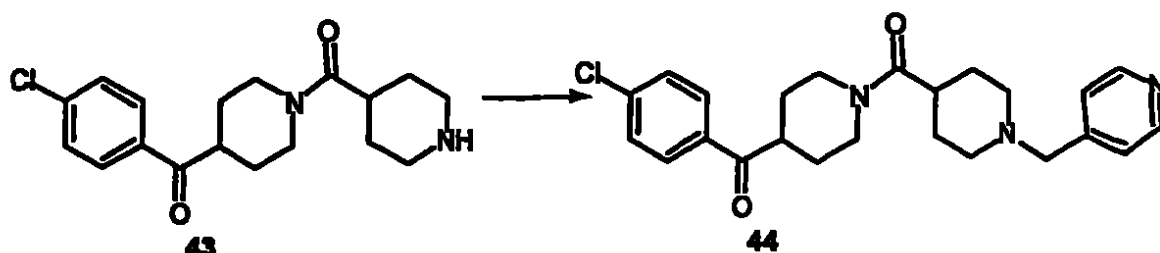
Step 6

A solution of 40 (0.31 g, 0.51 mmol) in pyridine (5 mL) was treated with H₂NOMe·HCl (0.092 g, 1.08 mmol) and heated to 60°C overnight. The reaction was
5 diluted with 10% MeOH in CH₂Cl₂, washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried, and concentrated, and the residue purified by chromatography (10–15% MeOH in EtOAc) to give 41 (0.09 g).

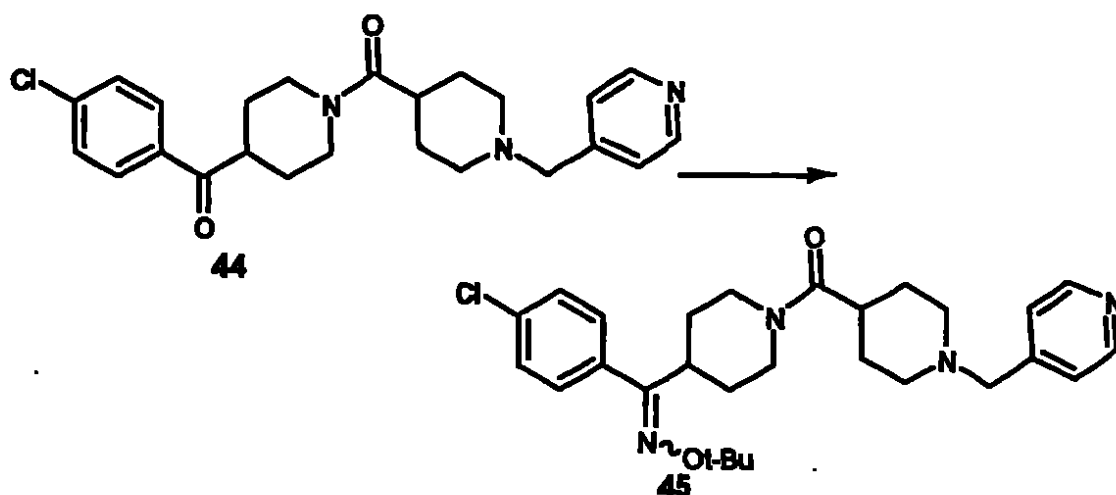
Example 8**Step 1**

In a manner similar to that described in Example 7, Steps 3–4, compound 42 was converted to compound 43.

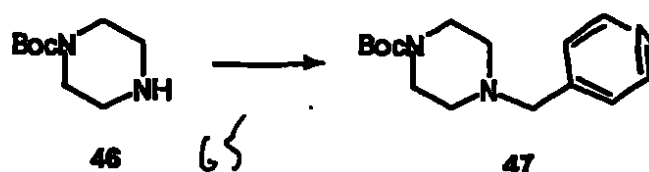
- 45 -

Step 2

To a solution of 43 (2.3 g, 6.3 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added 4Å molecular sieves and 4-formylpyridine (0.68 mL, 6.9 mmol) and the mixture stirred for 3 h at room temperature. $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (2.7 g, 12.7 mmol) was then added and the reaction stirred for 1h. The reaction was quenched by the addition of NH_4Cl followed by the addition of saturated aqueous NaHCO_3 . The reaction mixture was then extracted with EtOAc, and the combined organic layers were dried and concentrated to give a residue which was chromatographed (20% MeOH in EtOAc). Compound 44 was obtained (2.3 g, 87%).

Step 3

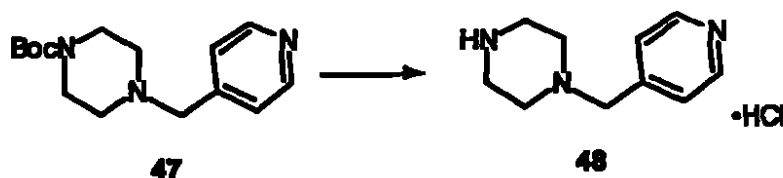
In a manner similar to that described in Example 7, Step 6, compound 44 was converted to compound 45.

Example 9.**Step 1**

- 46 -

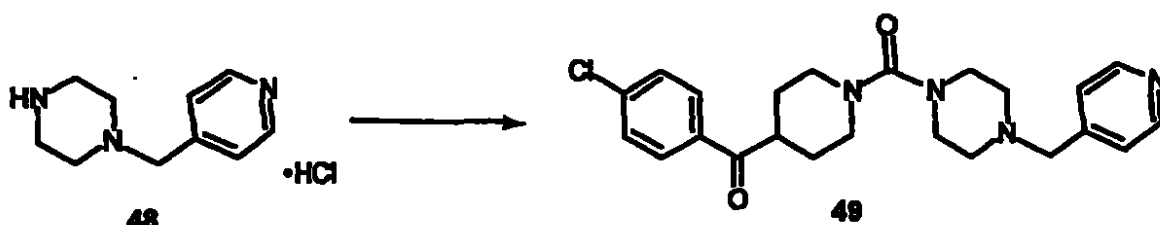
In a manner similar to that described in Example 8, Step 2, compound 46 (1.13 g, 6 mmol) was converted to compound 47 (1.7 g, 100%).

Step 2



In a manner similar to that described in Example 7, Step 4, compound 47 (1.7 g, 6.13 mmol) was converted to compound 48 (1.9 g, 100%).

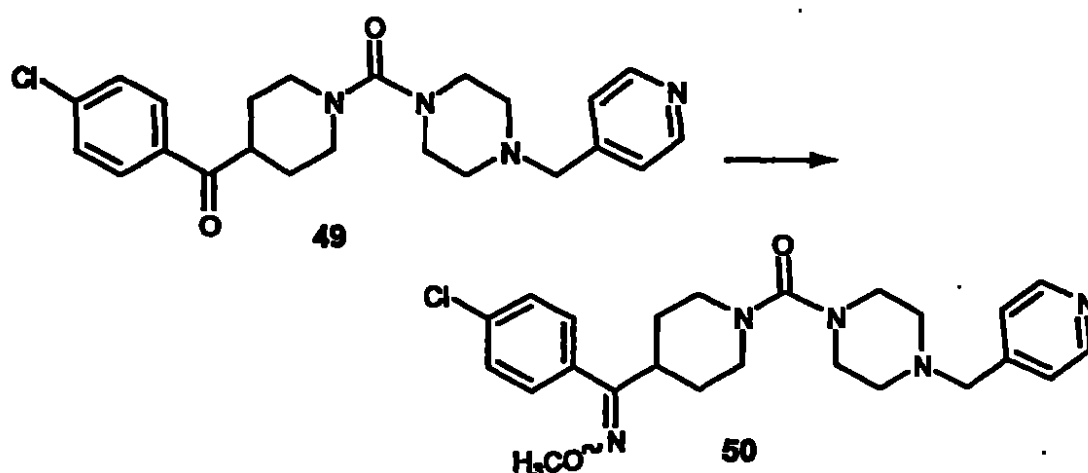
Step 3



A mixture of compound 48 (0.57 g, 2 mmol) and compound 42 (0.52 g, 2 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added Et_3N (1.95 mL) and the reaction cooled to -40°C . Triphosgene (0.2 g) was added and the reaction stirred at -40°C for 2 h and room temperature for 48 h. The reaction was then washed with 1N NaOH, brine, and the organic layer dried. Concentration gave a residue that was purified by column chromatography (10% MeOH in EtOAc) to give 49 (0.14 g, 55%).

15

Step 4

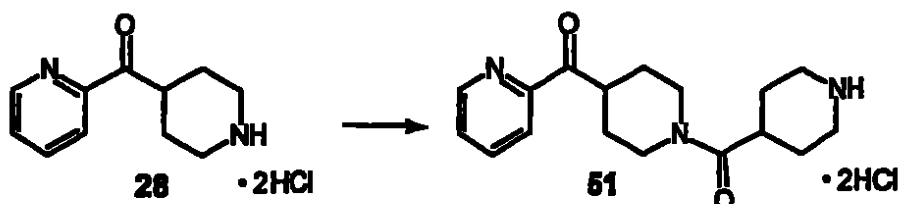


- 47 -

In a manner similar to that described in Example 7, Step 6, compound 49 (0.09 g, 0.21 mmol) was converted to compound 50.

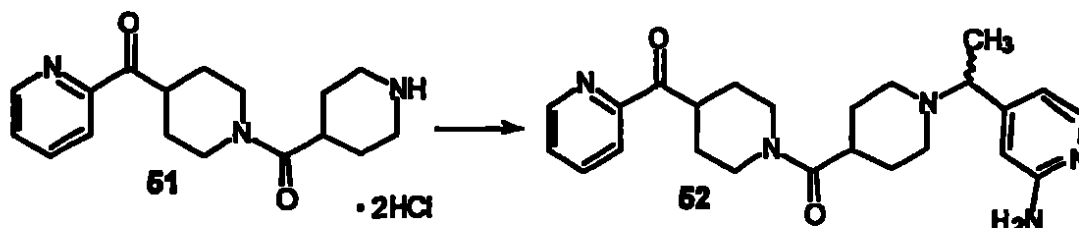
Example 10

5 Step 1



In a manner similar to that described in Example 7, Steps 3-4, compound 28 (2.6 g, 9.9 mmol) was converted to compound 51 (1.1 g).

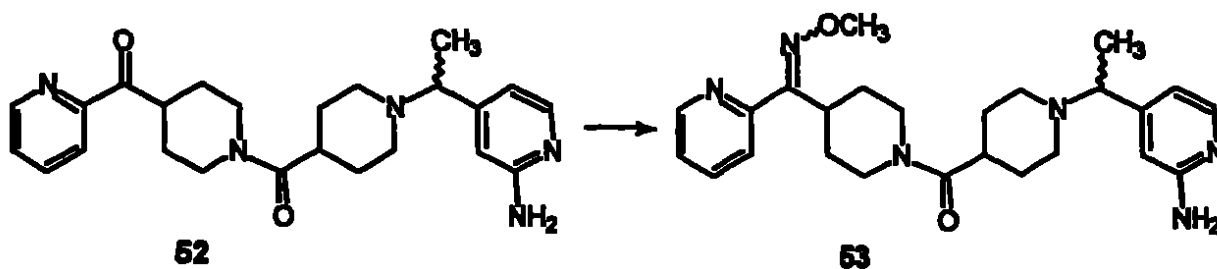
10 Step 2



In a manner similar to that described in Example 7, Step 5, compound 51 (1.1 g, 2.94 mmol) was reacted with compound 11 (0.59 g, 2.94 mmol) to give compound 52 (0.53 g).

15

Step 3

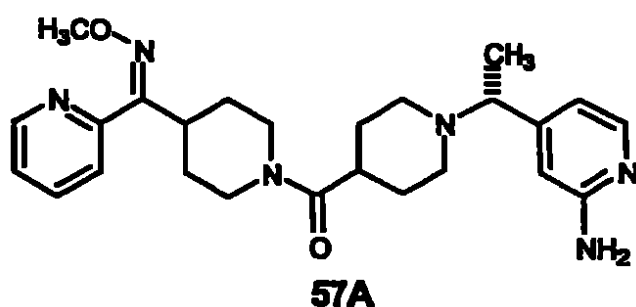
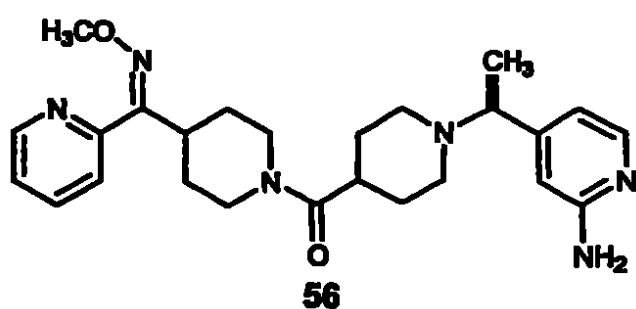
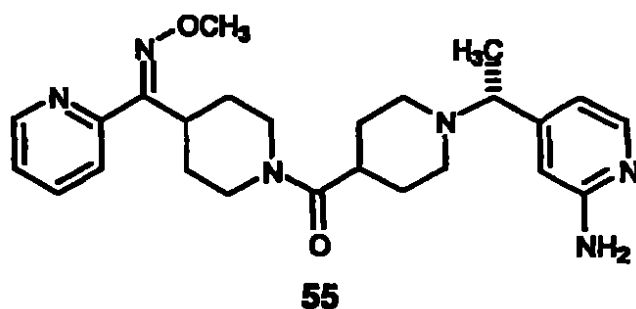
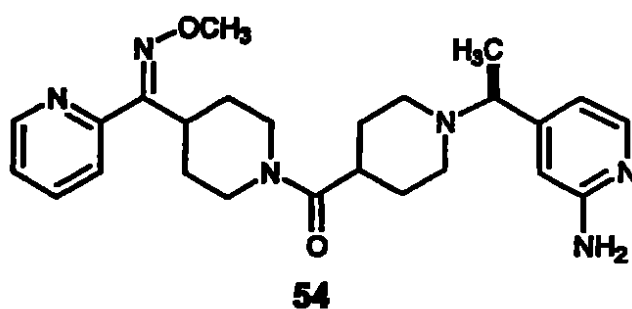


In a manner similar to that described in Example 6, Step 7, compound 52 (0.53 g, 1.26 mmol) was converted to compound 53 (0.48 g).

20

66

- 48 -

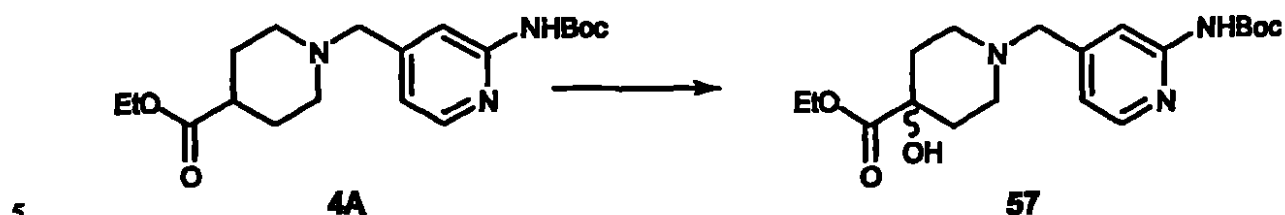
Step 4

5
10 In a manner similar to that described in Example 6, Step 8, the 4 diastereomers of compound 53 could be obtained using a Chiralcel AD column (75:25 hexane:EtOAc plus 0.5% Et₂NH). The two faster eluting compounds (54 and 55) were the E-oxime isomers and the slower eluting compounds (56 and 57A) were the Z-oxime isomers.

Isomer A	54	0.12 g
Isomer B	55	0.11 g
Isomer C	56	0.08 g
Isomer D	57A	0.06 g

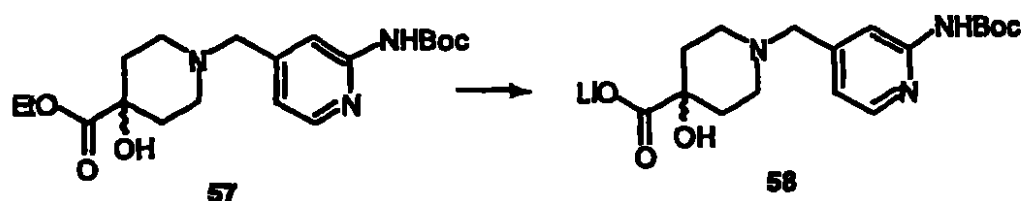
Example 11

Step 1



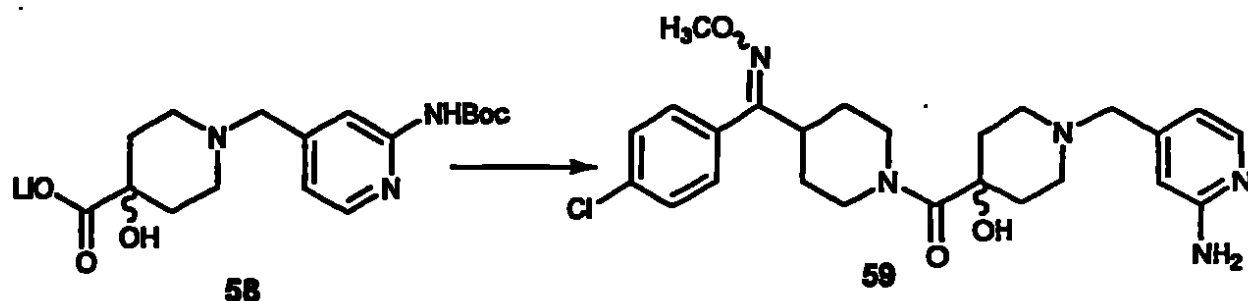
A solution of n-BuLi (4.2 mL of a 1.6 M solution in hexane) in THF (25 mL) was treated at -25°C with $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ (0.69 g, 6.8 mmol). The reaction was stirred for 1 h at 0°C and then cooled to -70°C . Compound 4A (0.82 g, 2.26 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise and the reaction stirred at -70°C for 2 h and -50°C for 2 h. The reaction was recooled to -70°C and (1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridine (1.04 g, 4.52 mmol) in THF (5 mL) was added. The reaction was stirred at -70°C for 2 h and slowly warmed to room temperature overnight. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated, and the residue purified by column chromatography (1:1 hexane:EtOAc) to give 57 (0.44 g, 51%).

Step 2



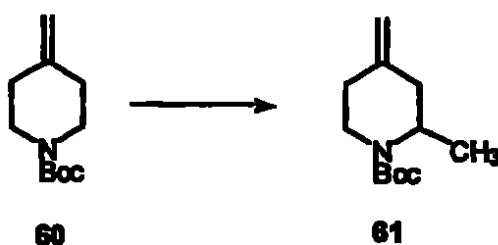
In a manner similar to that described in Example 1, Step 5, compound 57
20 (0.42 g, 1.1 mmol) was converted to compound 58 (0.4 g).

- 50 -

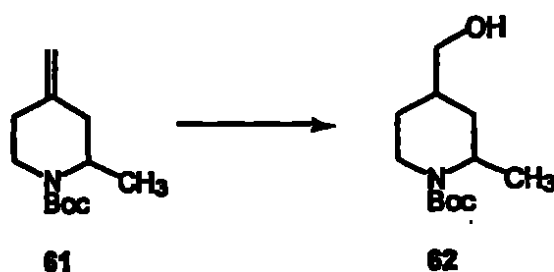
Step 3

In a manner similar to that described in Example 6, Steps 5 - 8, compound 58 (0.25 g, 0.7 mmol) was converted to compound 59 (0.1 g).

5

Example 12**Step 1**

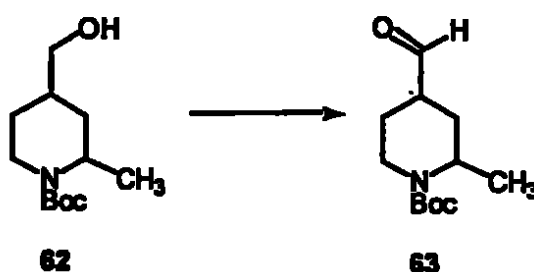
A solution of compound 60 (10 g, 50.7 mmol) in ether (150 mL) at -78°C was treated sequentially with TMEDA (11.8 g, 101.4 mmol) and *n*-BuLi (58.5 mL of a 1.3M solution in hexanes, 76 mmol) and the reaction stirred at this temperature for 6 h. Neat $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$ (12.8 g, 101.4 mmol) was then added and the reaction allowed to slowly warm to room temperature overnight. Saturated aqueous NaCl was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted three times with ether and the combined organic layers were dried, concentrated, and the residue chromatographed (5% EtOAc in hexane) to give 61 (8.0 g, 75%).

Step 2

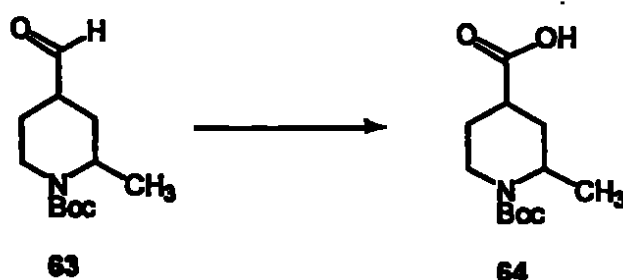
A solution of 61 (8 g, 37.9 mmol) in THF (40 mL) at 0°C was treated dropwise with a solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (45.4 mL of a 1.0M solution in THF, 45.4 mmol) and the

20

reaction allowed to slowly warm to room temperature overnight. The reaction was recooled to 0°C, EtOH (13 mL), pH = 7 buffer (25 mL) and H₂O₂ (25 mL) was added, and the reaction allowed to stir at room temperature overnight. The solvent was then removed in vacuo and the residue poured into water and CH₂Cl₂. 10% aqueous NaOH (10 mL) was added and the organic layer separated. The aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried and concentrated. The residue was chromatographed (40% EtOAc in hexane) to give 62 (3 g).

10 **Step 3**

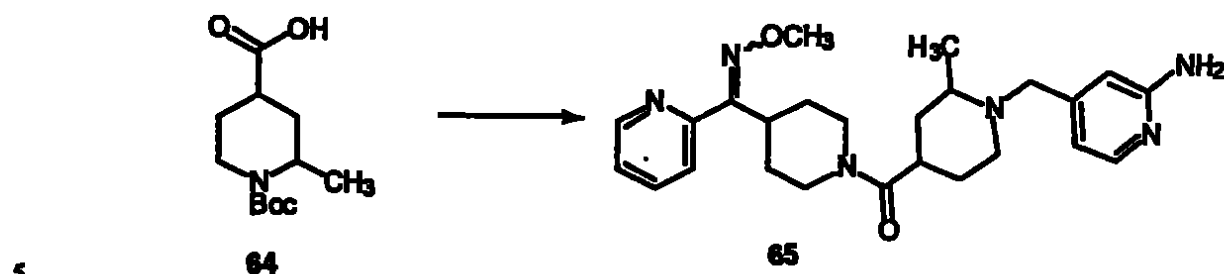
A solution of 62 (2.8 g, 12.2 mmol) in EtOAc (30 mL) and NaBr (1.26 g, 0.12 mmol) in saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) was cooled to 0°C and treated with TEMPO (0.02 g, 0.12 mmol). After 15 min., NaOCl (17.44 mL) was added and the mixture stirred for 3 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added and the pH adjusted to 5 – 6 by the addition of 1N HCl. The mixture was extracted with EtOAc and the organic layers were dried and concentrated. The residue was chromatographed (10 – 20% EtOAc in hexane) to give compound 63 (2.1 g, 76%).

20 **Step 4**

To a cooled (0°C) suspension of PCC (0.95 g, 4.4 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise a solution of 63 (0.5 g, 2.2 mmol). And the mixture stirred overnight at room temperature. Additional PCC (1 eq.) was added and the mixture was heated

to reflux for 2 h. The reaction was cooled, filtered through celite, and concentrated to give crude **64** (1.5 g) which was used without further purification.

Step 5



In a manner similar to that described in Example 5, Step 5, Example 7, Step 4, Example 1, Step 4, and Example 6, Steps 6 and 7, **64** (0.73 g, 3 mmol) was converted to **65** (0.1 g).

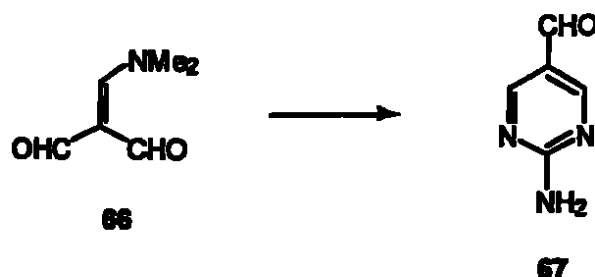
10 Example 13

Step 1

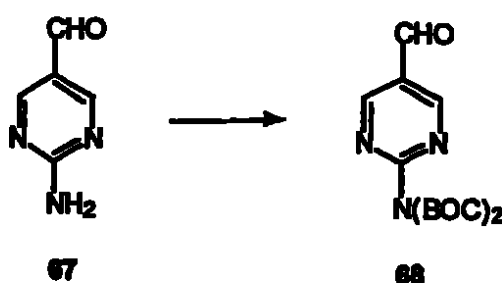


To a 0°C solution of Vilsmeier salt, prepared by the dropwise addition of phosphorus oxychloride (150.0 mL; 1.61 mol) to DMF (310.4 mL; 4.01 mol) over 15 min. and subsequent cooling in an ice bath, was added malonic acid (40.1 g; 0.39 mol) in portions over 45 min. The reaction mixture was then heated to 100°C, and the stirring was continued for 48 h. The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature and was quenched by slowly pouring it into a suspension of NaHCO₃ (808 g; 9.62 mol) in water. The solution was decanted off the excess of NaHCO₃ and concentrated to dryness under vacuum. After exposure to high vacuum for 2 days, the solid residue was washed repeatedly with CH₂Cl₂ until TLC indicated complete removal of product. Combined organic extracts were concentrated under vacuum to produce 41.0 g of dark brown oil, which was used directly in the next step.

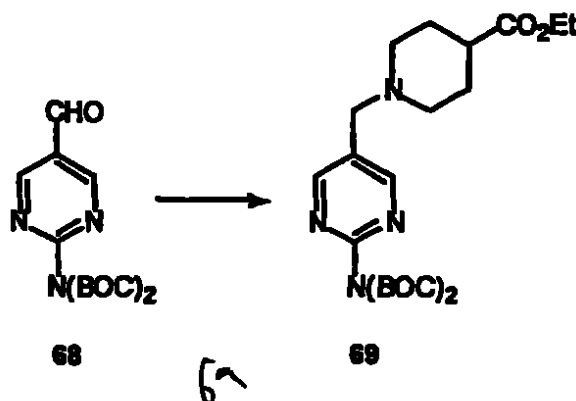
- 53 -

Step 2

To a solution of 32.5 g (256 mmol) of crude malondialdehyde 66 in 650 ml of absolute ethanol was added 24.5 g (256 mmol) of guanidine hydrochloride and 17.4 g (256 mmol) of sodium ethoxide. The reaction mixture was refluxed for 4 h, cooled down to room temperature, concentrated and dry loaded on silica gel under vacuum. Flash chromatography (0-10% MeOH/ 20% acetone/ CH₂Cl₂) afforded 11.0 g (89.4 mmol; 23% from malonic acid (2 steps)) of pyrimidine 67 as a light yellow solid.

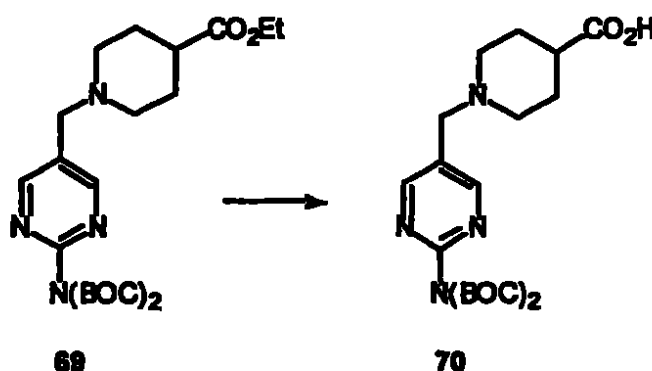
10 **Step 3**

To a mixture of 166 mg (1.35 mmol) of aminopyrimidine 67, 17 mg (0.14 mmol) of DMAP and 418 μ L (3.00 mmol) of Et₃N in 10 mL of THF was added 589 mg (2.7 mmol) of (BOC)₂O. The mixture was stirred at room temperature for 5 h, concentrated-dry loaded on silica gel and flash chromatographed (1-3% acetone/ CH₂Cl₂) to produce 117 mg (0.36 mmol; 27%) of 68 as a clear oil.

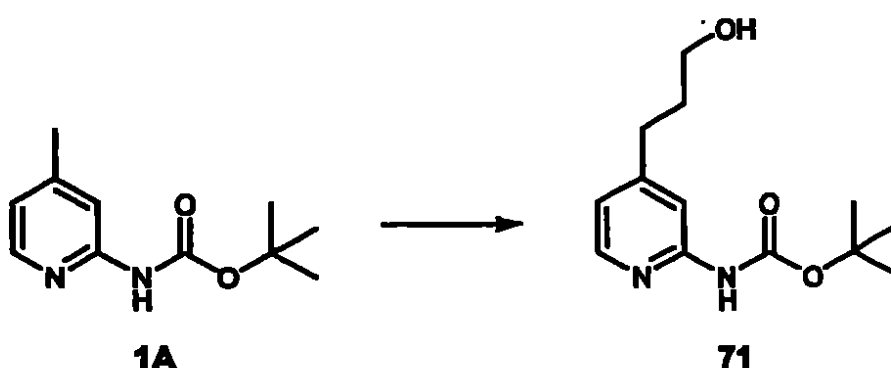
Step 4

- 54 -

To a solution of 117 mg (0.36 mmol) of aldehyde 68 in 7 mL of CH_2Cl_2 was added 67 μL (0.43 mmol) of ethyl isonipecotate and 5 μL of acetic acid. 30 min. later 153 mg (0.72 mmol) of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ was introduced. The mixture was stirred overnight at room temperature, diluted with CH_2Cl_2 , washed with aqueous NaHCO_3 , dried and concentrated, and crude residue was flash chromatographed (0-4% sat. NH_3 in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) to produce 133 mg (0.29 mmol; 81%) of 69 as a white film.

Step 5

To a solution of ester 69 in 5 mL of a 3 : 1 : 1 mixture of THF – water – methanol was added 11 mg (0.44 mmol) of LiOH . Reaction mixture was stirred overnight at room temperature, concentrated to dryness and exposed to high vacuum to obtain 134 mg of crude acid 70 as a yellowish solid which was used without purification.

Example 14**Step 1**

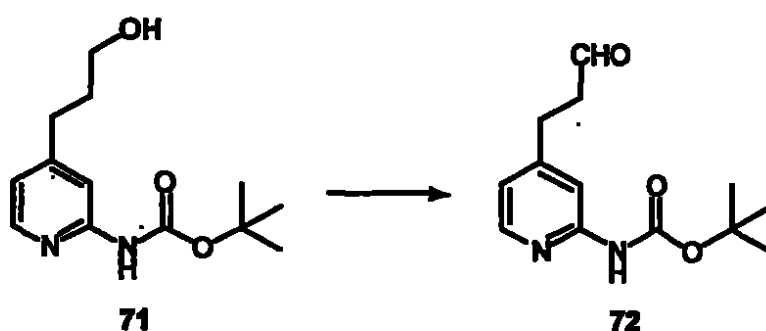
To a -78°C solution of 2.36 g (11.4 mmol) of picoline 1A in 70 mL of THF was added 16.3 mL of 1.4 M BuLi solution (22.8 mmol) in hexanes in portions over 10 min.

- 55 -

Reaction mixture was then allowed to warm up and was then stirred for 2 h at room temperature, which resulted in the formation of an orange precipitate. The mixture was cooled back to -78°C , and ethylene oxide was bubbled through the solution for 1 min. followed by stirring for 5 min. This two-step sequence was repeated eight times.

5 The mixture was then allowed to warm to -50°C , stirred at that temperature for 40 min., quenched with 1.34 mL (23 mmol) of AcOH and allowed to warm to room temperature. Dilution with water was followed by extraction with EtOAc, concentration of the organic phase, and flash chromatography of the crude residue (10-15% acetone/ CH_2Cl_2) to produce 1.50 g (5.95 mmol; 53%) of 71 as a white solid.

10

Step 2

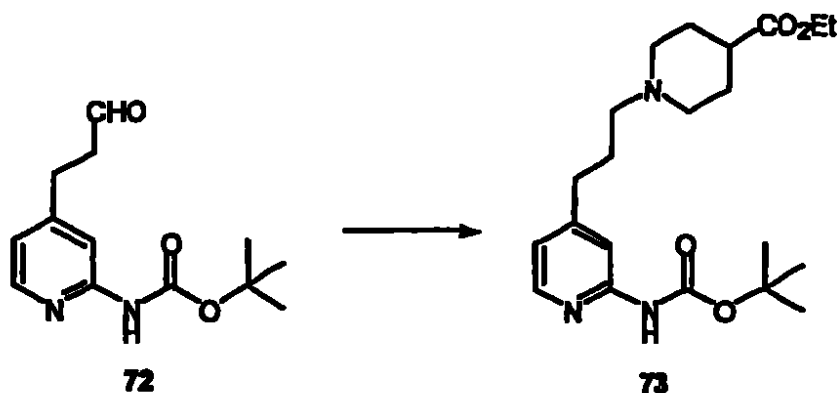
To a -60°C solution of 628 μL (7.2 mmol) of oxalyl chloride in 20 mL of CH_2Cl_2 was added dropwise 1.03 mL (14.5 mmol) of DMSO. After stirring the mixture for 15 min. at -55°C , a solution of 1.50 g (5.95 mmol) of alcohol 71 in 20 mL of CH_2Cl_2 was introduced over the period of 15 min. After the addition was complete, the mixture was stirred for 30 min. at -55°C , followed by the addition of 4.18 mL (30.0 mmol) of Et_3N and stirring for another 15 min. The reaction mixture was then warmed to room temperature and diluted with water. Extraction with CH_2Cl_2 was followed by

15

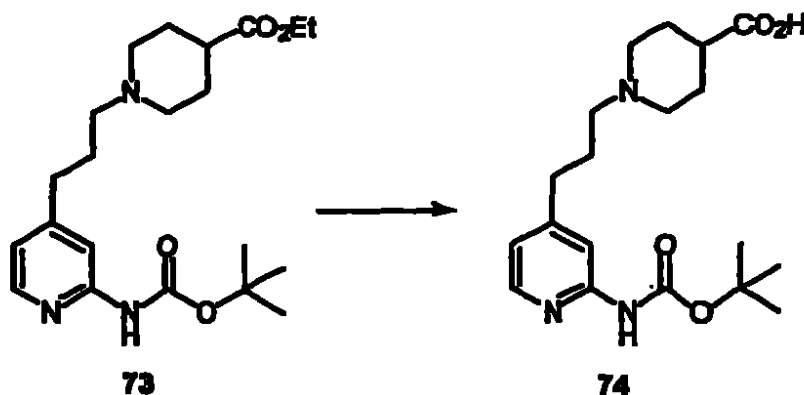
20 concentration of the organic phase and flash chromatography (1-15% acetone/ CH_2Cl_2) to produce 1.00 g (4.00 mmol; 67%) of 72 as an off-white solid.

76

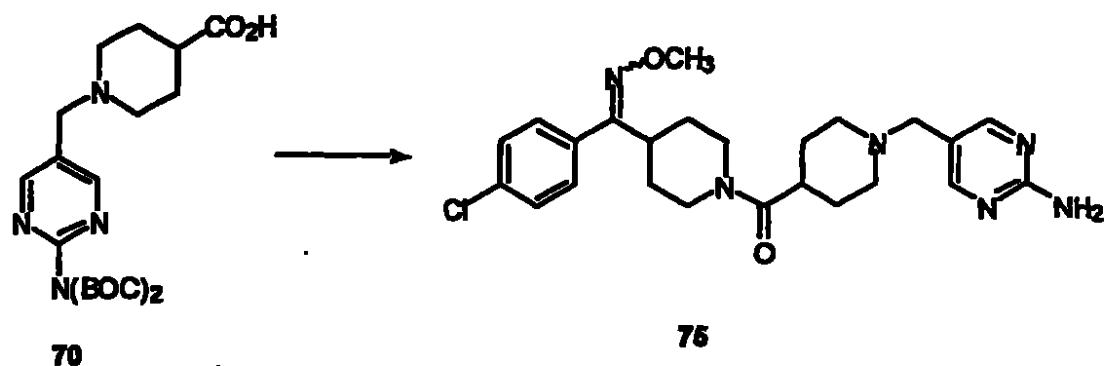
- 56 -

Step 3

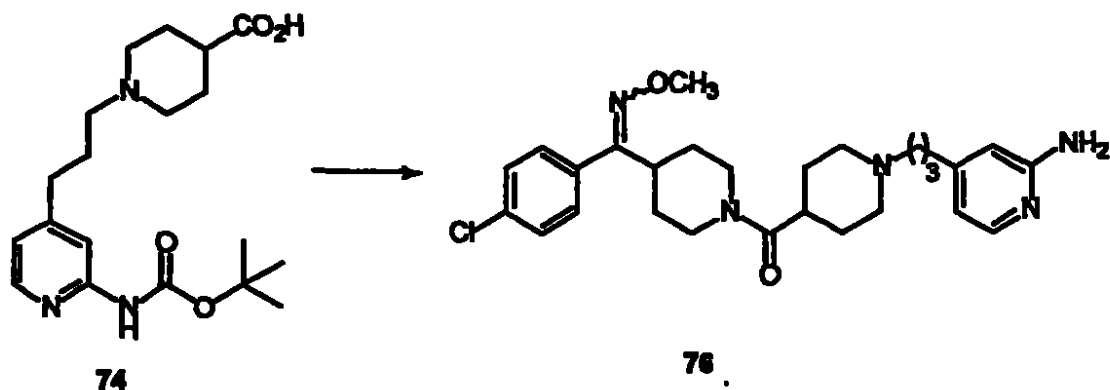
To a solution of 1.00 g (4.0 mmol) of aldehyde 72 in 25 mL of CH_2Cl_2 was added 617 μL (4.8 mmol) of ethyl isonipecotate followed by one drop of AcOH. Reaction mixture was then stirred for 40 min at room temperature after which 1.70 g (8.0 mmol) of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ was introduced. Reaction mixture was stirred overnight at room temperature, neutralized with saturated aqueous NaHCO_3 , diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . Concentration and flash chromatography (0 – 4% saturated NH_3 in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) provided 1.41 g (3.6 mmol; 90%) of 73 as a white solid.

Step 4

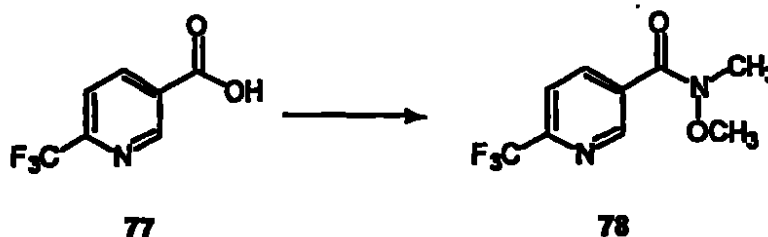
To a solution of 534 mg (1.47 mmol) of ester 73 in 4 mL of a 3 : 1 : 1 mixture of THF – water – methanol was added 60 mg (2.50 mmol) of LiOH. Reaction mixture was stirred overnight at room temperature, concentrated to dryness and exposed to high vacuum to obtain 540 mg of crude acid 74 as a white solid which was used without purification.

Example 15

In a manner similar to that described in Example 6, steps 5, 6, and 7, 70 was converted to 75.

Example 16

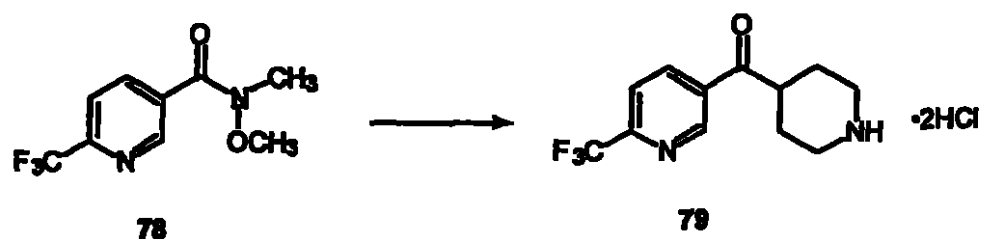
In a manner similar to that described in Example 6, steps 5, 6, and 7, 74 was converted to 76.

Example 17**Step 1**

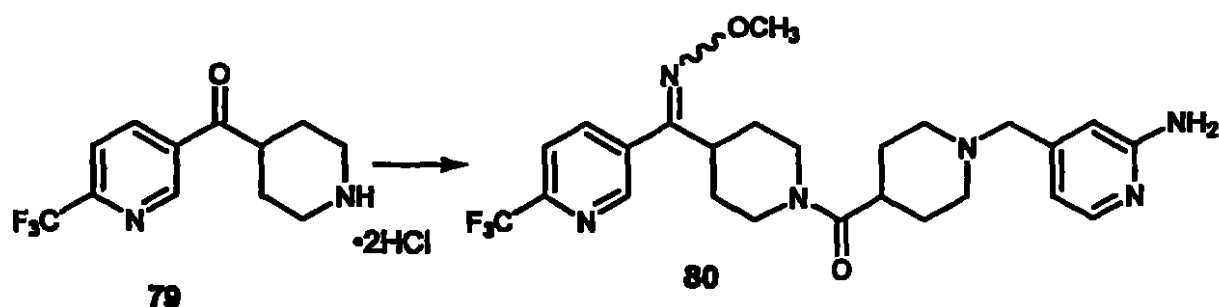
To a solution of 77 (0.73 g, 3.82 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added $(\text{COCl})_2$ (0.41 mL, 4.58 mmol) followed by DMF (0.1 mL) and the reaction was maintained at 40°C for 3 h. The reaction was then concentrated to give a brown solid which was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL). N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.56 g, 5.73

- 58 -

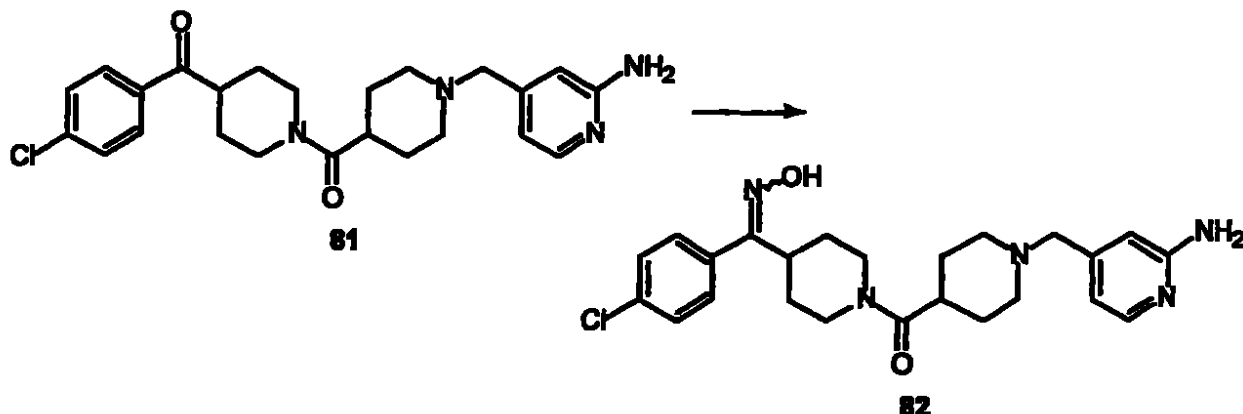
mmol) and DIPEA (1.33 mL) were added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried and concentrated, and the residue purified by chromatography to give 78 (3.2 g, 84%).

Step 2

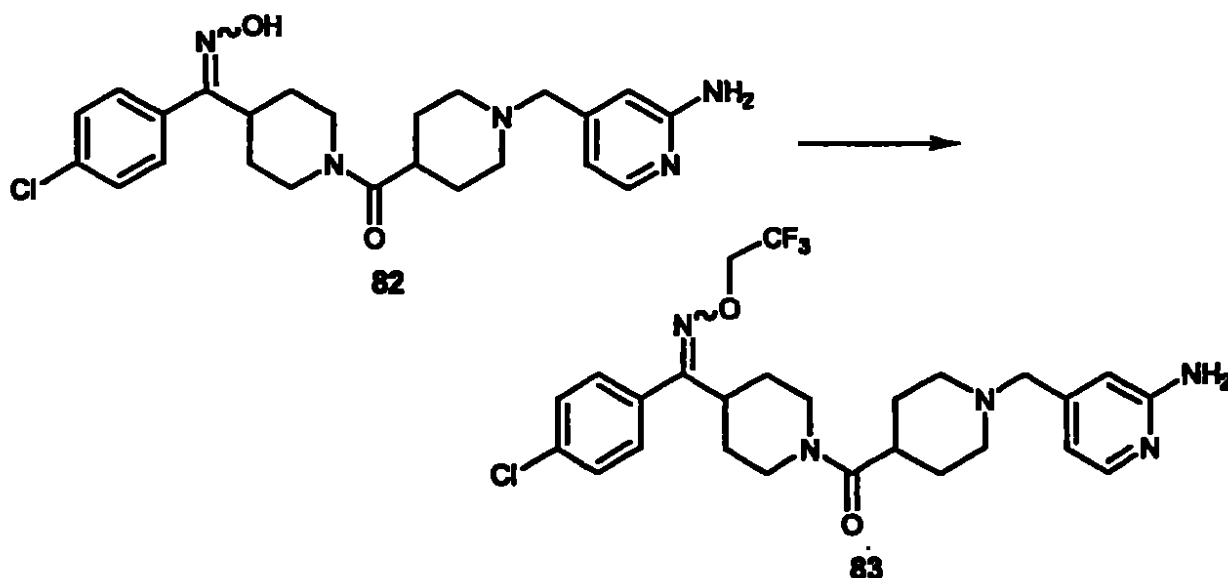
In a manner similar to that described in Example 5, steps 1 and 4, 78 (0.57 g, 2.41 mmol) was converted to 79 (0.59 g).

Step 3

In a manner similar to that described in Example 6, steps 5, 6 and 7, 79 (0.38 g, 1.49 mmol) was converted to 80 (0.24 g).

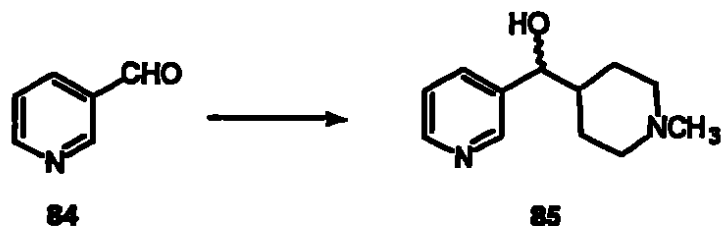
Example 18**Step 1**

In a manner similar to that described in Example 6, step 7, 81 (0.36 g, 0.53 mmol; synthesized in the same manner as compound 30) was converted to 82 (0.34 g, 63%).

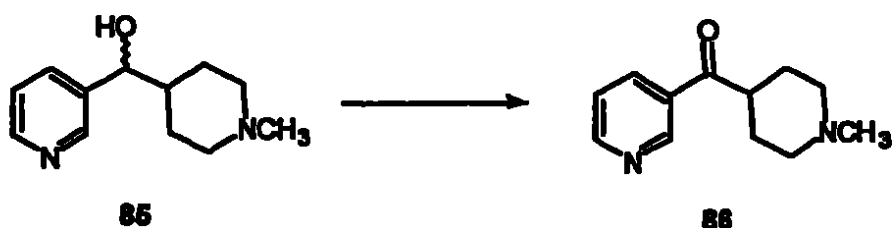
Step 2

To a solution of 82 (0.115 g, 0.25 mmol) in DMF (4 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 0.03g, 0.76 mmol). After 5 h at room temperature, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (0.069 g, 0.3 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with EtOAc and extracted 3 times with water to remove the DMF. The organic layer was dried and concentrated to give a residue which was purified by chromatography (10% MeOH/ NH_3 in EtOAc) to give 83 (0.08 g, 30%).

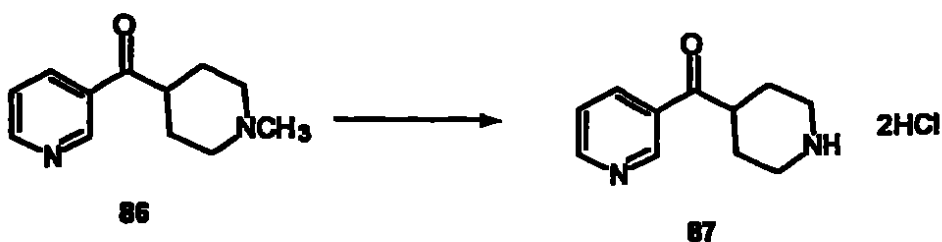
- 60 -

Example 19**Step 1**

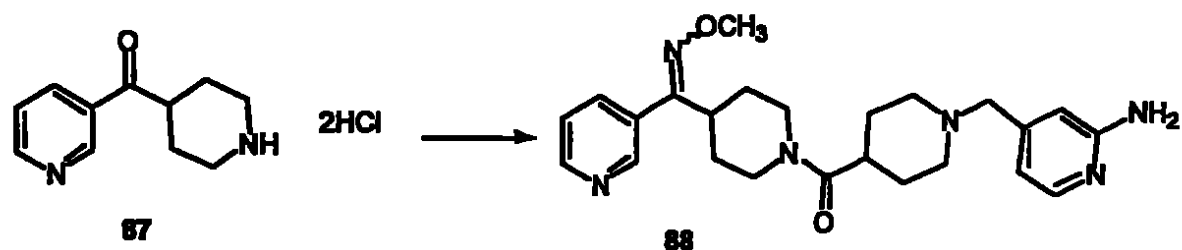
To a solution of 17 (0.21 mole, 100ml THF, -10°C) was added 84 (0.14 mole) over 5 min and the reaction mixture became very viscous. Additional THF (100ml) was added and the yellow suspension was warmed from -10°C to 10°C over about 2.5hr. The reaction was quenched by the addition of 100ml saturated NH₄Cl and 100 ml H₂O. Extracted once with EtOAc (300ml) and eight times with CH₂Cl₂ (150 ml). Dried over solid MgSO₄ and filtered. Concentrated and flashed over silica gel chromatography (3 to 10% MeOH (NH₃)/CH₂Cl₂) to obtain 85 (11g, yield: 38%).

Step 2

To the mixture of 85 (9.2 g) and MnO₂ (42 g) was added 200ml CH₂Cl₂, and the mixture was stirred at room temperature overnight. Additional MnO₂ (20g) was added and the reaction was stirred another 24hrs. The MnO₂ was filtered off and the reaction was concentrated and flashed over silica gel(5% and 10% MeOH (NH₃)/CH₂Cl₂) to give 86 (3.1g, yield: 33%).

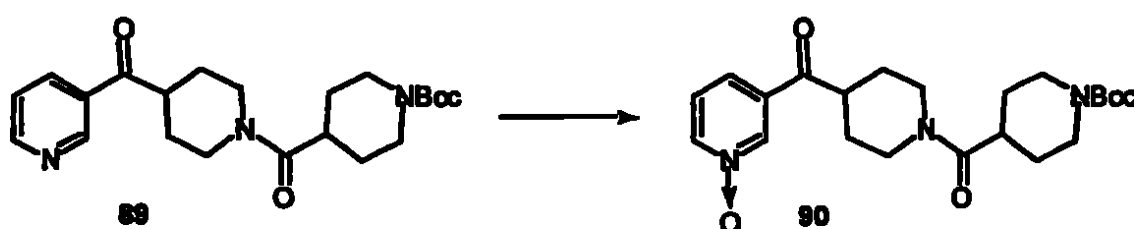
Step 3

In a manner similar to that described in Example 7, step 2, 86 (3.1g) was converted to 87 (2.0 g, yield: 68%).

Step 4

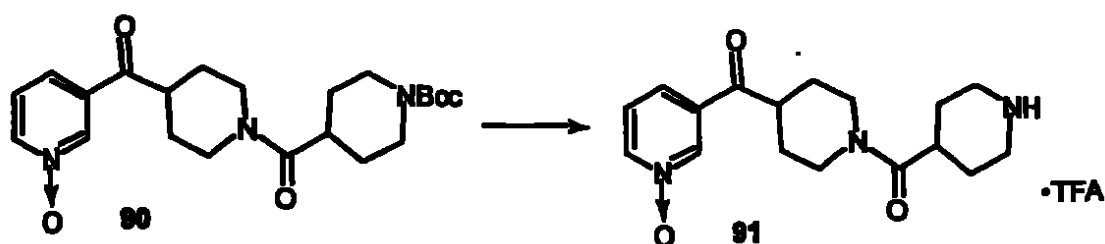
In a manner similar to that described in Example 7, step 3, 4, 5, and 6, 87 was converted to 88.

5

Example 20**Step 1**

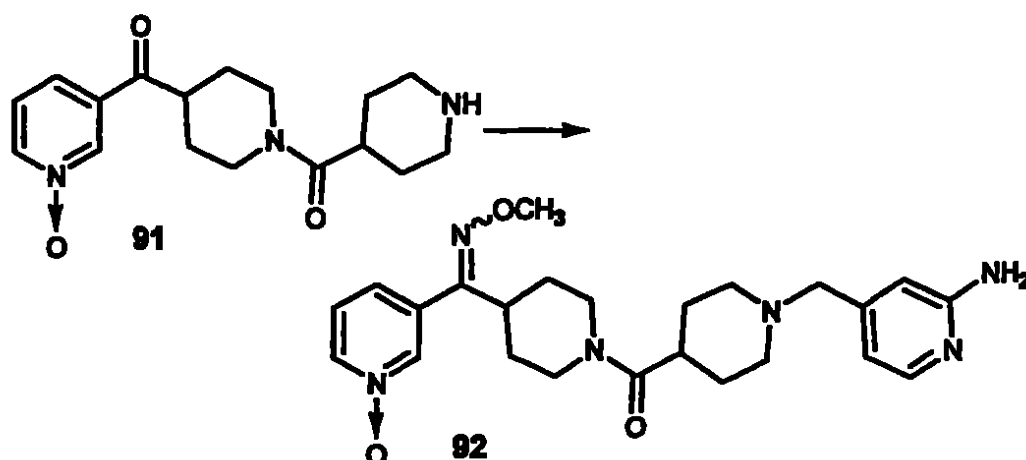
To the solution of compound 89 in CH₂Cl₂ (20ml) at 0°C was added m-CPBA (0.54g) and the reaction was stirred at 0°C for 25 min. and then at room temperature stirred for 2 hrs. 40% NH₄OH (12ml) was added and the mixture was stirred for 30min. Separated and extracted the aqueous layer with CH₂Cl₂ (10ml). Dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. Flash chromatography (5% MeOH(NH₃)/CH₂Cl₂) gave 90 (0.67g, 80%).

15

Step 2

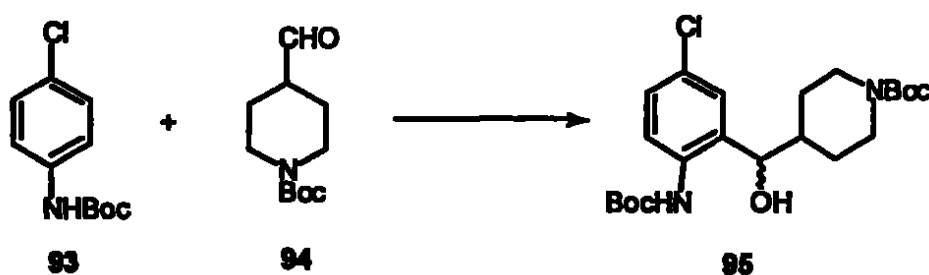
To the solution of 90 (0.65g) in CH₂Cl₂ (6 ml) at -10°C was added TFA (6ml) and the reaction was stirred for 1hr from -10°C to 0°C. Concentrated down and azeotroped twice with toluene (20ml), and concentrated to dryness to obtain 91 as a gummy oil which was used as is.

20

Step 3

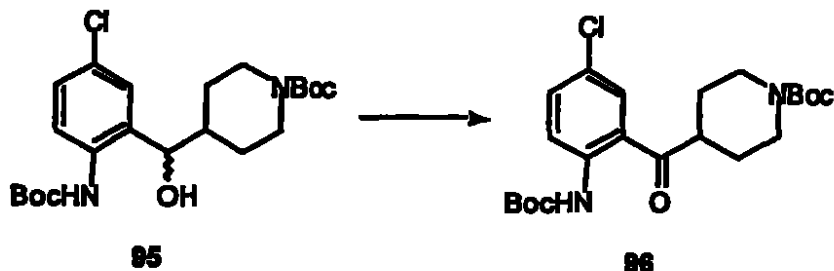
In a manner similar to that described in Example 7, steps 5 and 6, **91** was converted to **92**.

5

Example 21**Step 1**

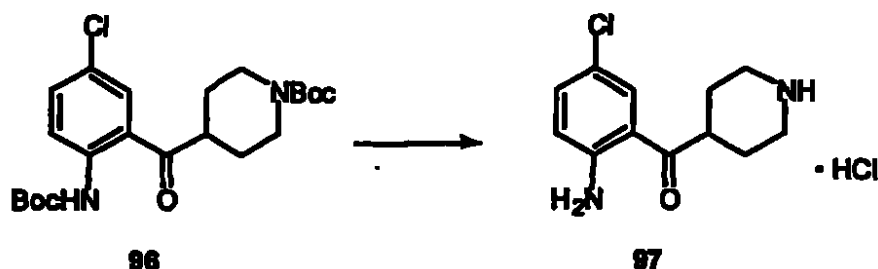
To a solution of **93** (5.17 g, 22.7 mmol) in THF (100 mL) at -50°C was added $n\text{-BuLi}$ (38.4 mL of a 1.3M solution in hexane, 49.9 mmol) dropwise. After 1.5h at -40°C , the reaction was recooled to -50°C and **95** (4.84 g, 22.7 mmol) in THF (20 mL) was added. After 2.75 h at -50°C , glacial acetic acid was added followed by saturated aqueous NH_4Cl . The mixture was warmed to room temperature and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried (MgSO_4) filtered and concentrated to give a residue that was purified by flash column chromatography (1% to 3% MeOH/NH_3 in CH_2Cl_2) to give **95** (6.35 g, 63%).

- 63 -

Step 2

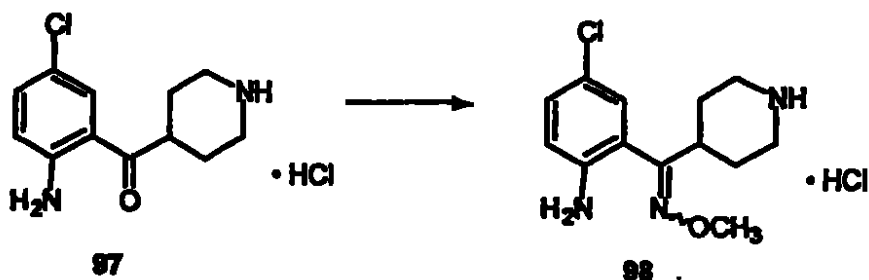
In a manner similar to that described in Example 12, step 3, **95** (5.34 g, 12.11 mmol) was converted to **96** (4.71 g, 75%).

5

Step 3

In a manner similar to that described in Example 6, step 4, **96** (3.7 g, 8.43 mmol) was converted to **97** (3.08 g, >100%) which was used as is in the next step.

10

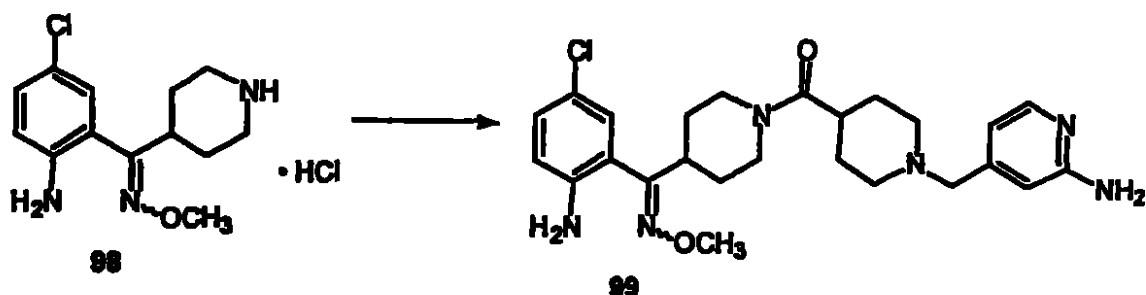
Step 4

Compound **97** (0.7 g, 2.25 mmol), $\text{H}_2\text{NOCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (0.94 g, 11.23 mmol) and NaOAc (1.47 g, 17.97 mmol) were combined in 1-pentanol (20 mL) and water (2 mL) and heated to reflux for 2 days. The reaction was cooled to room temperature and 0.5 N NaOH was added. The EtOH was removed in vacuo, additional water (15 mL) was added, and the reaction extracted with 10% EtOH in CH_2Cl_2 (180 mL total volume). The combined organic extracts were dried and concentrated to give **98** (0.55 g, 92%).

20

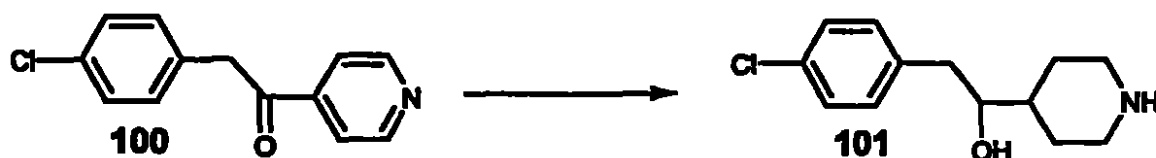
74

- 64 -

Step 5

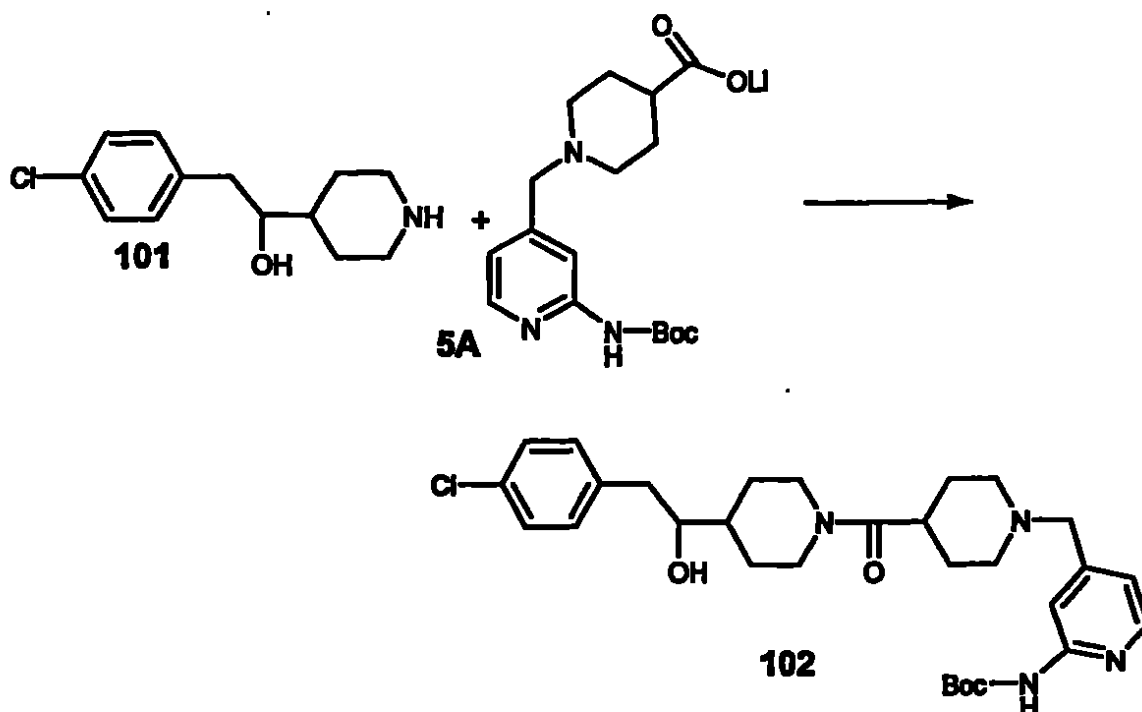
In a manner similar to that described in Example 6, steps 5, 6, and 7, 98 was converted to 99.

5

Example 22**Step 1**

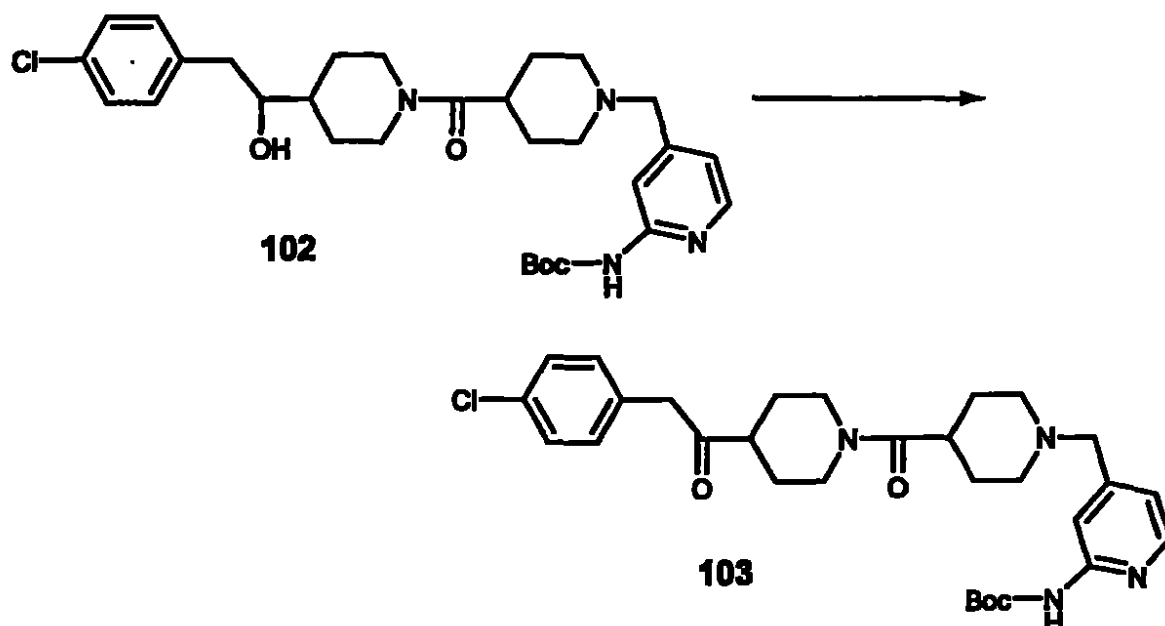
prepared according to:
J. Org. Chem., 1968,
33(6), 2388

A solution of 2.2 g (9.5 mmol) of 100 in 75 mL of glacial acetic acid was
 10 hydrogenated in the presence of 0.5 g of 10% w/w platinum-on-charcoal for 5 h. The
 reaction mixture was filtered to remove the catalyst and the filtrate was concentrated
 by evaporation under reduced pressure to produce a solid residue which was basified
 with 0.5N NaOH and extracted with methylene chloride (CH₂Cl₂). Methylene chloride
 extracts were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The residue was
 15 purified by flash chromatography eluted with 10 - 30% of 7N NH₃-MeOH in CH₂Cl₂ to
 give 0.82 g of 101 (mp 158-163 °C). LCMS m/z 240 (MH⁺).

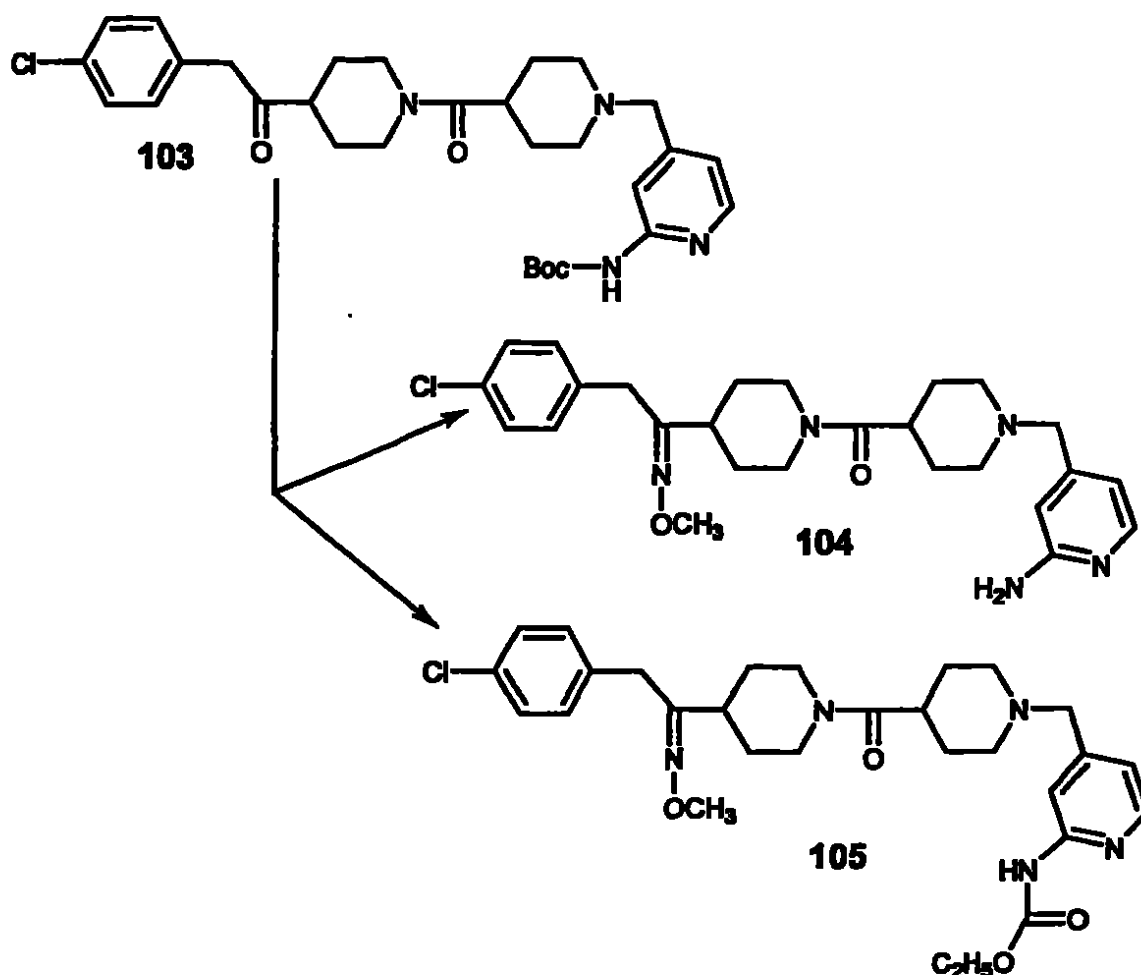
Step 2

A mixture of 0.12 g (0.52 mmol) of 101, 0.2 g (0.52 mmol) of 5A, 0.67 g (0.5 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt), and 0.11 g (0.57 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (DEC) in 7 mL of anhydrous dimethylformamide (DMF) was stirred at ambient temperature for 18 h. The mixture was diluted with water and the resulting precipitate was filtered to produce 0.26 g of 102 as a white solid (mp 110-115 °C). LCMS m/z 557 (MH⁺).

- 66 -

Step 3

To a stirred solution of 0.34 g (2.7 mmol) of oxalyl chloride in 3 mL of anhydrous CH_2Cl_2 at -70°C was added 0.44 g (5.7 mmol) of anhydrous methylsulfoxide in 2 mL of CH_2Cl_2 . After being stirred at -70°C for 10 minutes, the reaction mixture was added 1.2 g (2.15 mmol) of 102 in 10 mL of CH_2Cl_2 . The stirred mixture was kept at -70°C for 0.5 h, mixed with 1.8 mL (13 mmol) of triethylamine, and then allowed to warm up to ambient temperature by itself. The mixture was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . Organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated to produce 1.18 g of 103 as a glass. LCMS m/z 555 (MH^+).

Step 4

A solution of 0.8 g (1.44 mmol) of 103 and 0.6 g (7.2 mmol) of methoxyamine hydrochloride in 40 mL of ethanol and 40 mL of pyridine was heated under reflux for 18 h. The mixture was concentrated and the residue was taken up in ethyl acetate/ether and washed with water. The organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to 0.65 g of viscous residue which was dissolved in 8 mL of trifluoroacetic acid and 8 mL of CH₂Cl₂ and stirred at ambient temperature for 18 h. The solution was concentrated and the residue was basified with 1N NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. Organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to a gummy residue. Purification of this residue by flash chromatography with 5 - 8% of 7N NH₃-MeOH in CH₂Cl₂ produced 0.151 g of 104 as a gum, LCMS m/z 484 (MH⁺) and 0.146 g of 105 as a glass, LCMS m/z 558 (MH⁺).

- 68 -

Mixing a solution of 0.056 g of the free base of 104 in ethyl acetate with a solution of 0.04 g of maleic acid in ethyl acetate produced a precipitate which was isolated by filtration to give 0.06 g of a dimaleate salt of 104 (mp 155-160 °C).

5 **Example 23**

Step 1

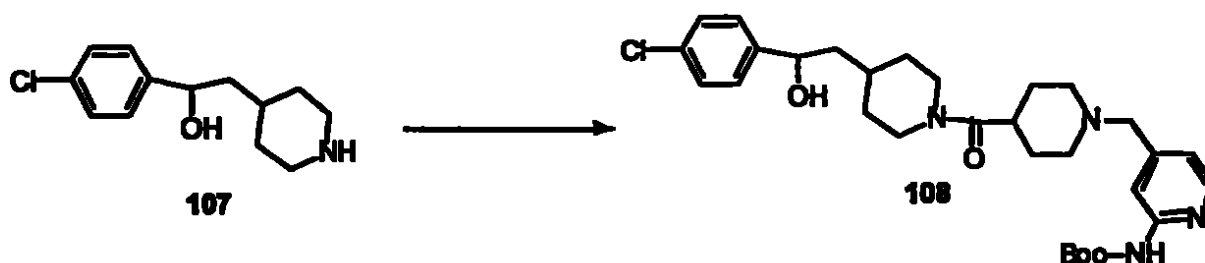


J. Med. Chem., 1976,
19, 360

2.4 g (10. mmol) of 106 were reduced in the similar manner as that described in Example 22, step 1 to give 1.5 g of 107 as a semi-solid. LCMS m/z 240 (MH⁺).

10

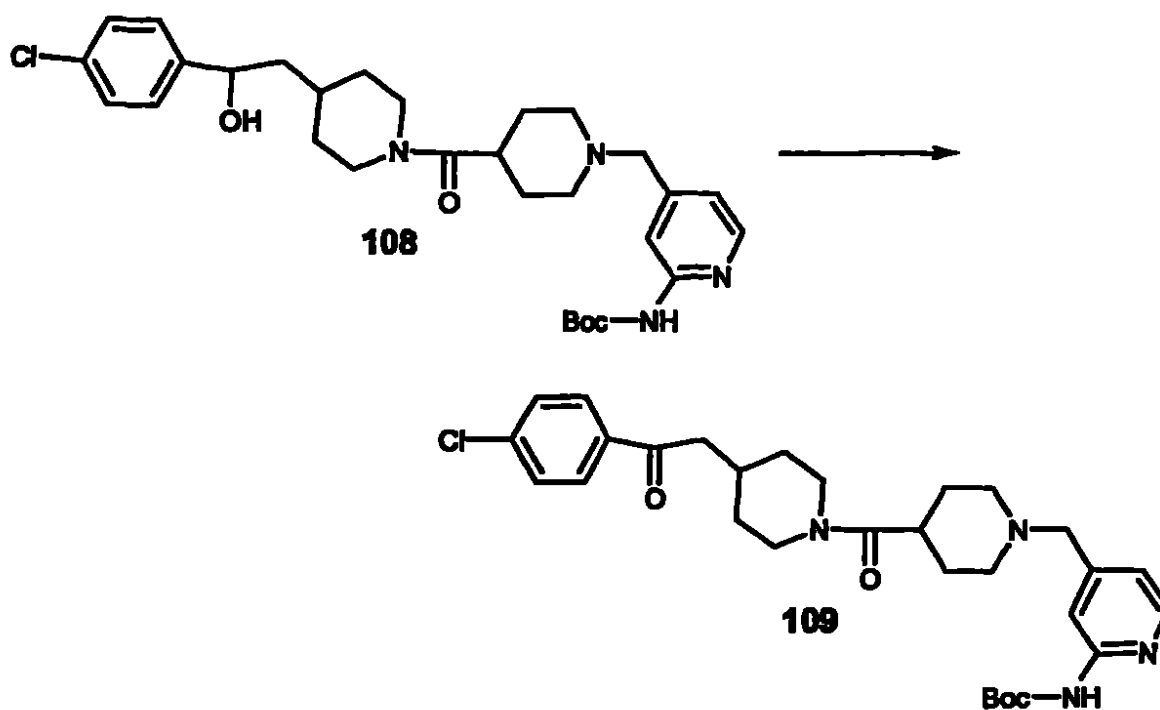
Step 2



1.5 g (6.31 mmol) of 107 were coupled with 3 in the similar manner as that described in Example 22, step 2 to give 3-g of 108 as a solid (mp 104-106 °C).

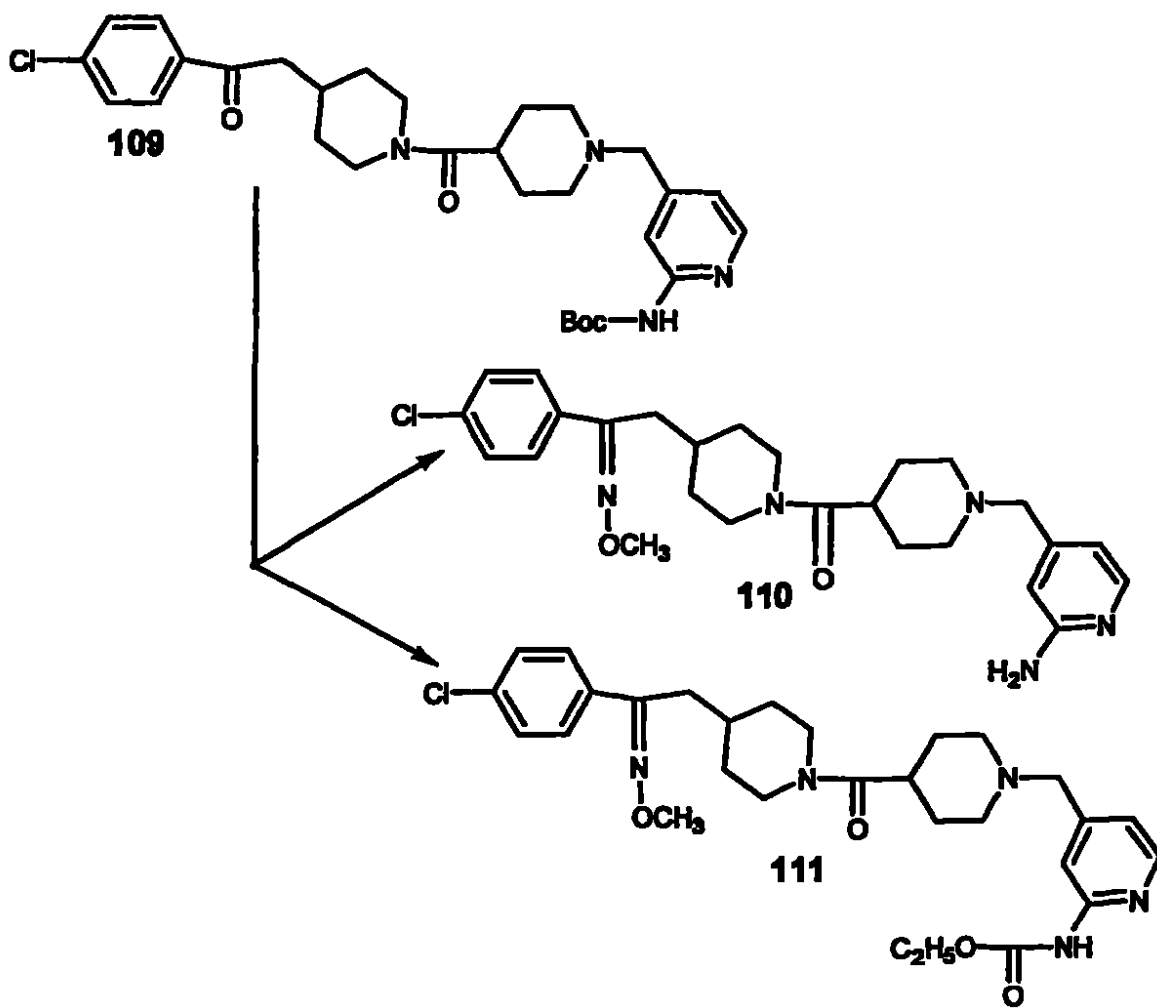
15 LCMS m/z 557 (MH⁺).

- 69 -

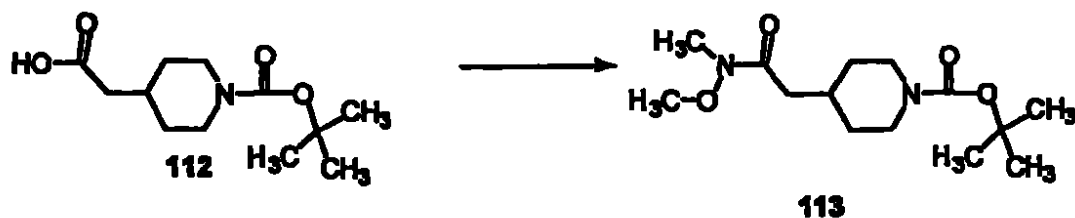
Step 3

1.17 g (2.1 mmol) of 108 were oxidized in the similar manner as that described in Example 22, step 3 to give 0.7g of 109 as a glass. LCMS m/z 557 (MH^+).

- 70 -

Step 4

0.32 g (0.58 mmol) of 109 were reacted with 0.6 g (7.2 mmol) of methoxyamine hydrochloride in the same manner as that described in Example 22, step 4 to provide 0.065 g of 110 as a gum, LCMS m/z 484 (MH^+) and 0.12 g of 111 as a glass, LCMS m/z 556 (MH^+).

Example 24**Step 1**

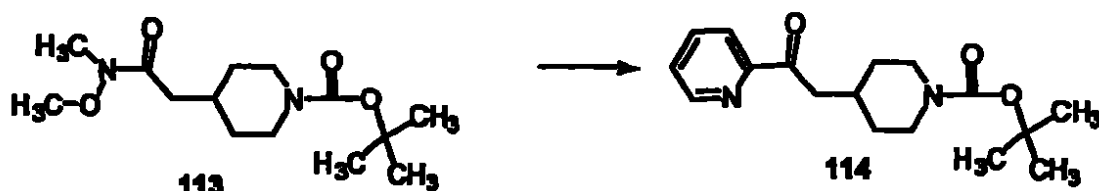
J. Med. Chem., 1994,
37 (16), 2537

79

- 71 -

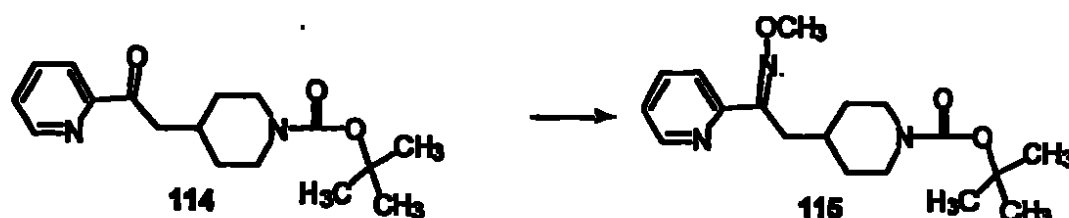
A mixture of 18 g (74 mmol) of 112, 7.2 g (74 mmol) of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride, 19.4 g (15 mmol) of N,N-diisopropylethylamine, 1.1 g (8 mmol) of HOBt and 14.2 g (74 mmol) of DEC in 80 mL of anhydrous DMF was stirred at ambient temperature for 18 h. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic extracts were washed with 1% NaHCO₃ and brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to give 15.5 g of 113 as an oil. LCMS m/z 287 (MH⁺).

Step 2



To a stirred solution of 2.9 g (18 mmol) of 2-bromopyridine in 30 mL of anhydrous THF at -78°C was added 7.5 mL of 2.5M solution of n-BuLi in hexane dropwise for 0.5 h. After being stirred at -78°C for 1 h, the reaction mixture was added a solution of 5.1 g (17.8 mmol) of 113 in 15 mL of THF. The mixture was allowed to stir at ambient temperature for 48 h, mixed with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with ether. Organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to produce 5.7 g of 114 as an oil. LCMS m/z 305 (MH⁺).

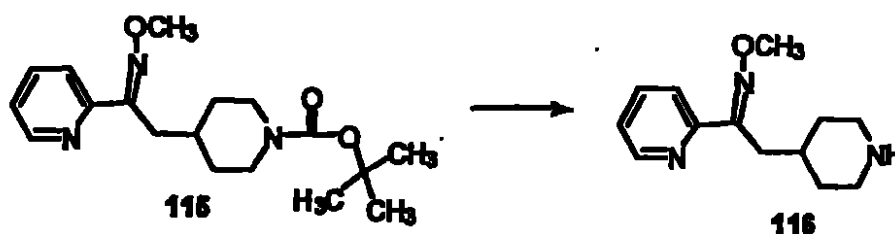
Step 3



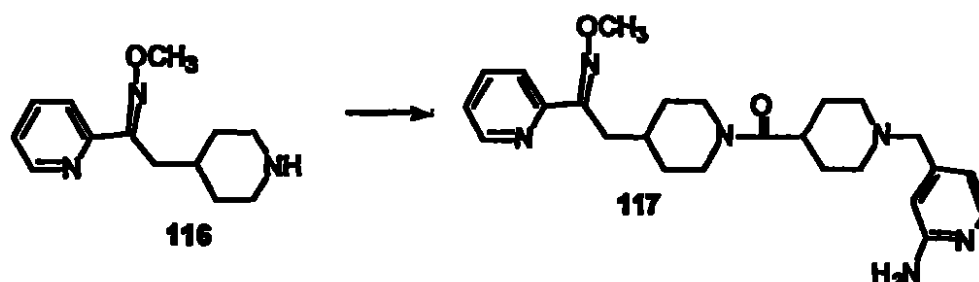
A solution of 3.15 g (10.4 mmol) of 114 and 3.47 g (41.6 mmol) of methoxyamine hydrochloride in 30 mL of ethanol and 30 mL of pyridine was heated under reflux for 18 h. The mixture was concentrated and the residue was taken up in ether and washed with water. The organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to give 2.5 g of 115 as an oil. LCMS m/z 334 (MH⁺).

78

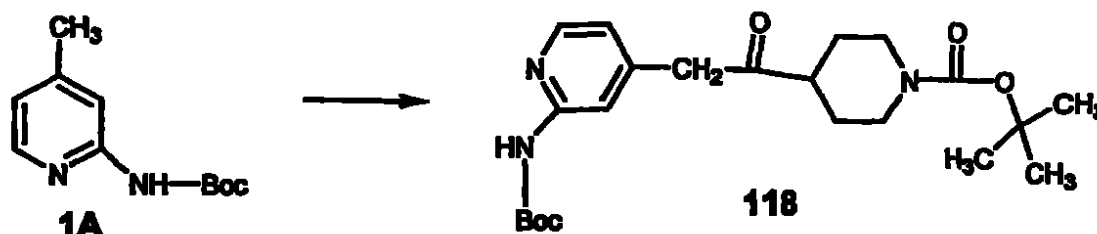
- 72 -

Step 4

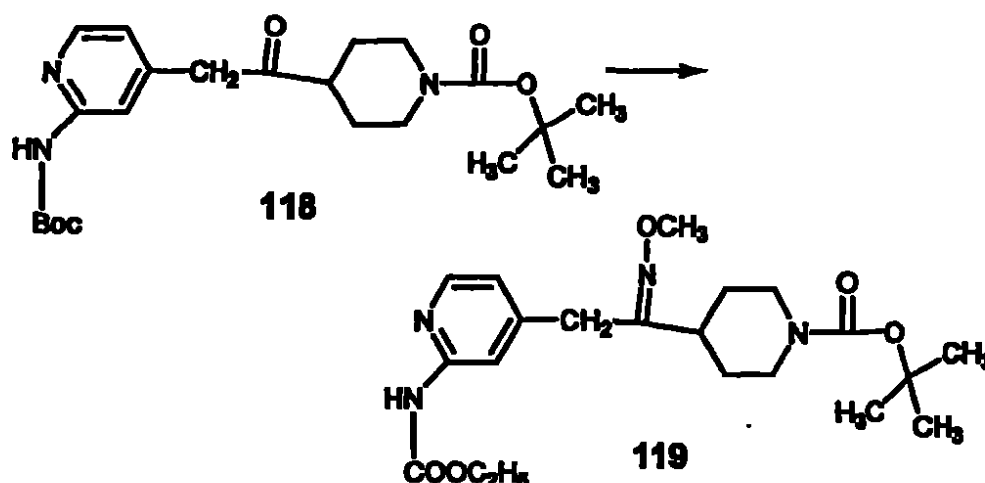
A solution of 2.4 g (7.2 mmol) of 22 in 20 mL of CH_2Cl_2 and 20 mL of trifluoroacetic acid was stirred at ambient temperature for 1 h. The solution was concentrated. The residue was basified with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . Organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated to give 1.41 g of 23 as a glass. LCMS m/z 234 (MH^+).

Step 5

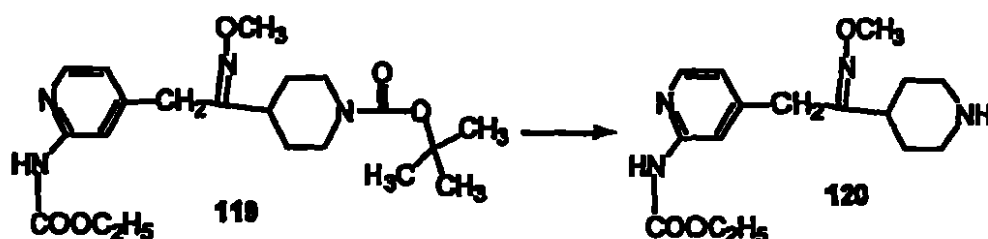
A mixture of 0.466 g (2 mmol) of 116, 0.517 g (2.2 mmol) of 5A, 0.276 g (2 mmol) of HOBt and 0.48 g (2.4 mmol) of DEC in 20 mL of anhydrous DMF was stirred at ambient temperature for 18 h. The mixture was concentrated by evaporation under reduced pressure at bath temperature of 25-45°C and the residue was chromatographed with 4% (7N $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) in CH_2Cl_2 to produce 0.48 g of syrup which was dissolved in 15 mL of EtAc-EtOH (3:1 v) and mixed with a solution of 0.26 g of maleic acid in 10 mL of EtAc-EtOH (1:1). The resulting precipitate was filtered to produce 0.35 g of the maleate salt of 117 (mp 160-163 °C). LCMS m/z 451 (MH^+).

Example 25**Step 1**

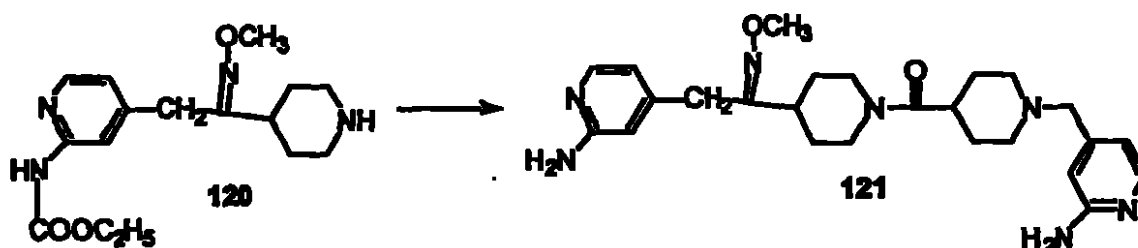
To a stirred solution of 4.16 g (20 mmol) of 1A in 80 mL of anhydrous THF at
5 -78°C was added dropwise 17 mL of 2.5M solution of n-BuLi in hexane for 25
minutes. After being stirred from -78°C to room temperature for 1 h, the reaction
mixture was added a solution of 6 g (22 mmol) of 26 in 100 mL of anhydrous THF and
kept at room temperature for 18 h. The mixture was mixed with saturated aqueous
NH₄Cl and extracted with EtAc. Organic extracts were washed with brine, dried over
10 anhydrous MgSO₄ and concentrated to produce 6.1 g of 118 (mp 146-149 °C). LCMS
m/z 420 (MH⁺).

Step 2

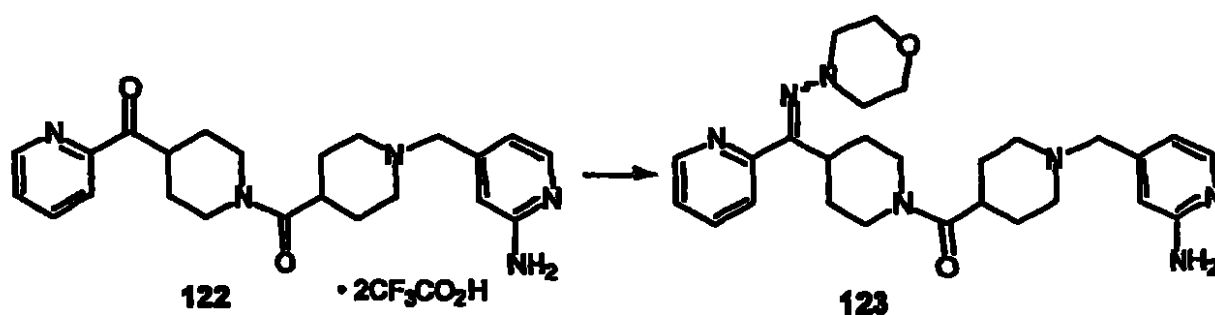
15 A solution of 3.71 g (8.8 mmol) of 118 and 3.7 g (44 mmol) of methoxylamine
hydrochloride in 40 mL of pyridine and 40 mL of ethanol was heated under reflux for 2
days. The mixture was concentrated and the residue was taken up in CH₂Cl₂ and
washed with saturated aqueous NaCl. Organic solution was dried over anhydrous
MgSO₄ and concentrated to give 2.6 g of 119 as a glass. LCMS m/z 421 (MH⁺).

Step 3

A solution of 0.9 g (2.14 mmol) of 119 in 10 mL of CH_2Cl_2 and 10 mL of trifluoroacetic acid was stirred at ambient temperature for 2 h. The solution was concentrated. The residue was taken up in CH_2Cl_2 , washed with saturated NaHCO_3 and brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated to a solid residue which was triturated with CH_3CN and filtered to produce 0.29 g of 120 (mp 200-205 °C). LCMS m/z 321 (MH^+).

Step 4

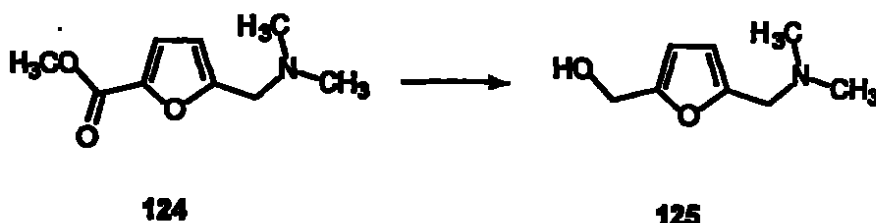
0.1 g (0.31 mmol) of 120 and 0.83 g (0.35) of 5A were coupled in the same manner as that described in Example 24, step 5 to produce 0.12 g of the maleate salt of 121 (mp 170-173 °C). LCMS m/z 538 (MH^+).

Example 26**Step 1**

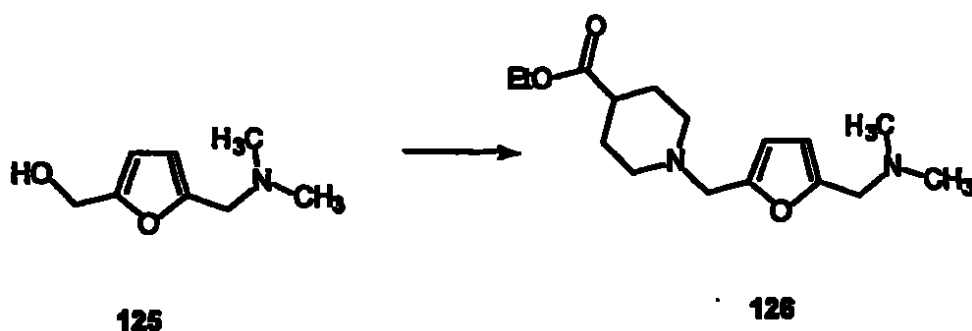
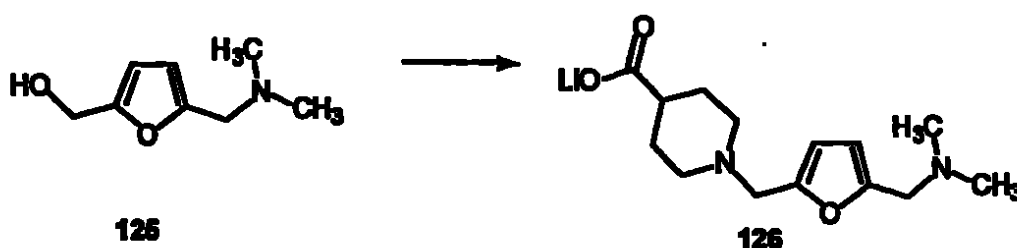
In a similar manner to that described in Example 6, step 7, 122 (0.26 g, 0.41 mmol) was converted to 123 (0.08 g, 40%).

26

- 75 -

Example 27**Step 1**

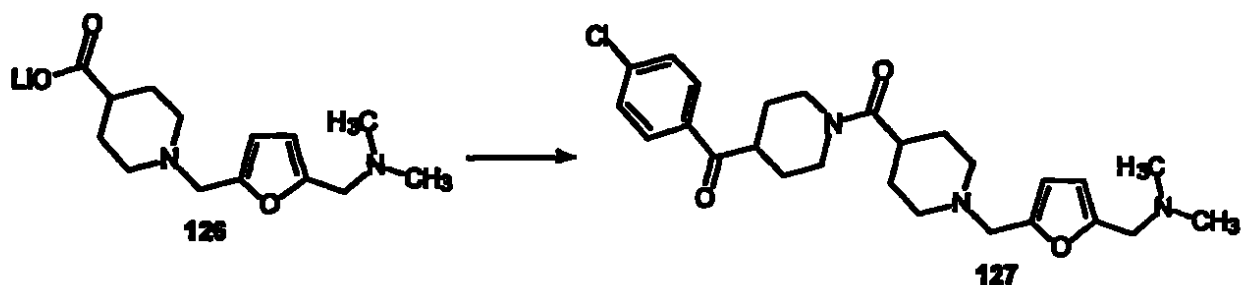
To a suspension of LAH (0.83 g, 22 mmol) in ether (20 mL) at 0° C was added
5 124 (3.2 g, 17.5 mmol) in THF (15 mL) dropwise. The reaction was stirred at 0° C for
1.5 h, and quenched by the addition of water (0.8 mL), 20% aqueous NaOH (0.8 mL),
and water (2.4 mL). The mixture was stirred for 15 min and filtered and the filter cake
washed with CH₂Cl₂. The filtrate was concentrated to give an oil which was
dissolved in ether (30 mL) and washed with brine and dried (MgSO₄). Filtration and
10 concentration in vacuo gave 125 (2.5 g) which was used without further purification.

Step 2**Step 3**

In a similar manner to that described in Example 22, step 3 and Example 1,
steps 4, 5, and 6, 125 was converted to 126.

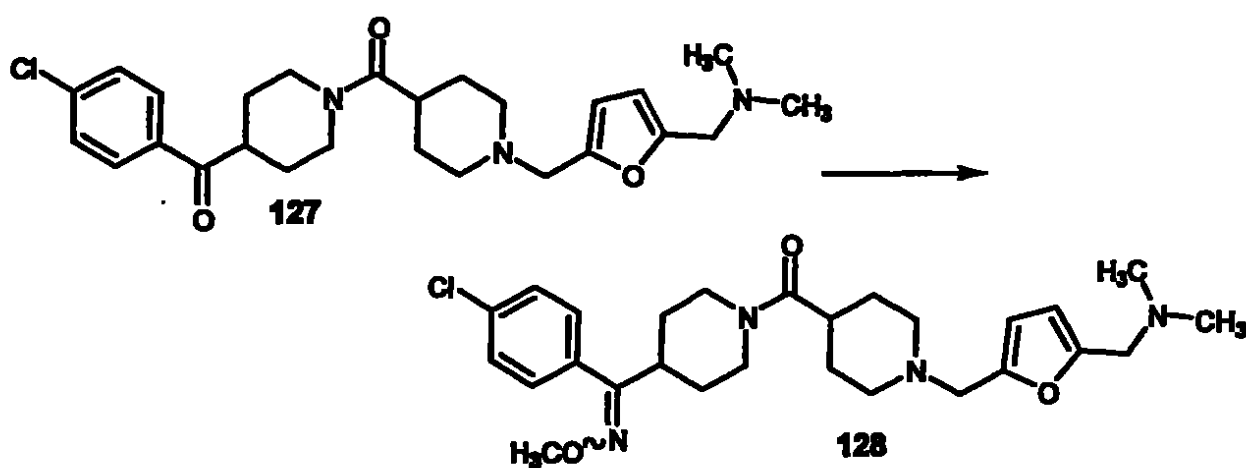
80

- 76 -

Step 4

In a similar manner to that described in Example 6, step 5, 126 was converted to 127.

5

Step 5

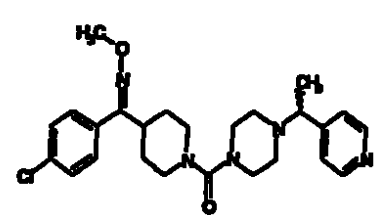
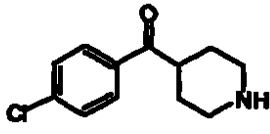
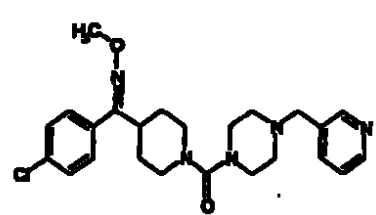
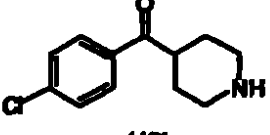
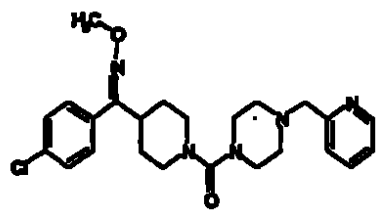
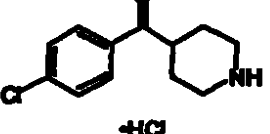
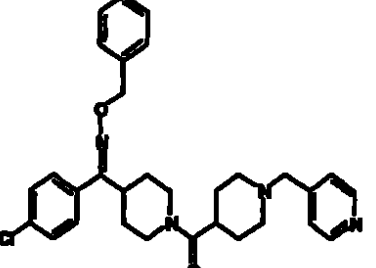
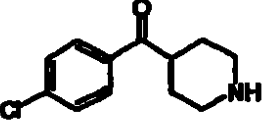
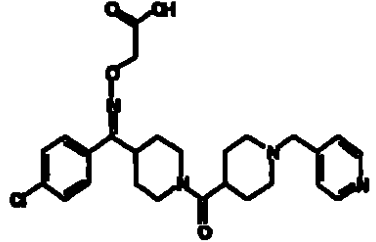
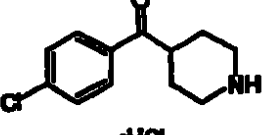
In a similar manner to that described in Example 6, step 7, 127 was converted to 128.

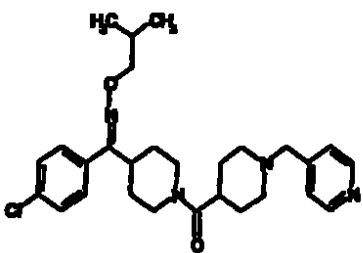
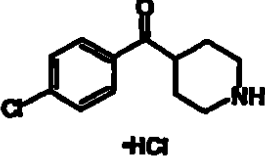
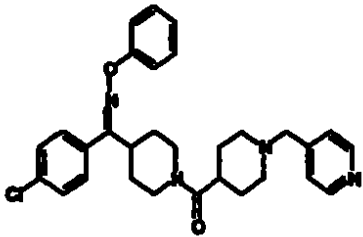
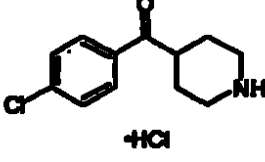
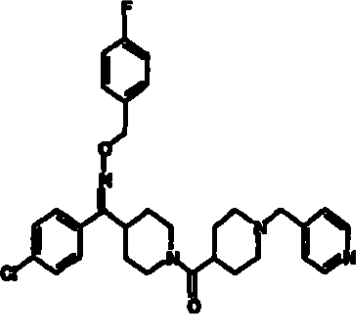
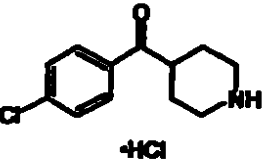
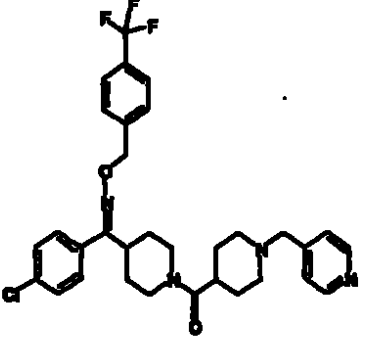
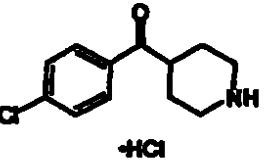
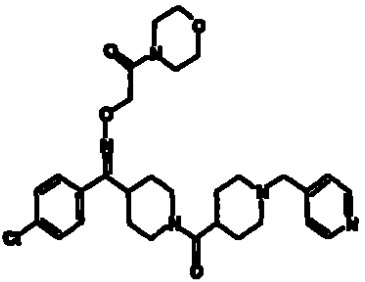
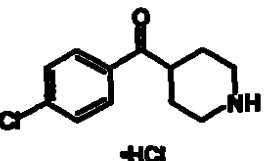
10

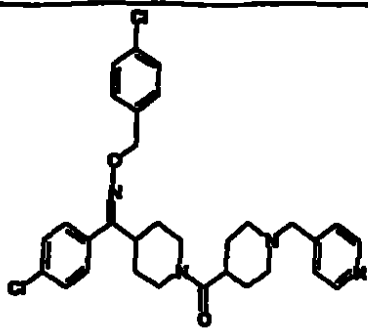
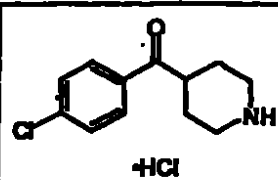
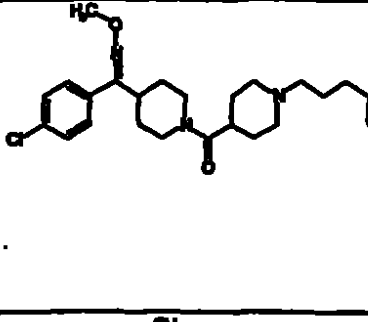
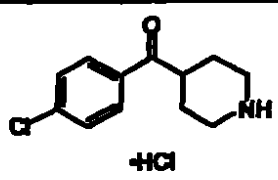
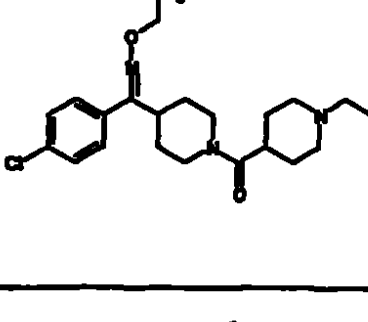
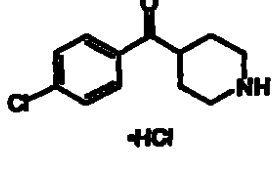
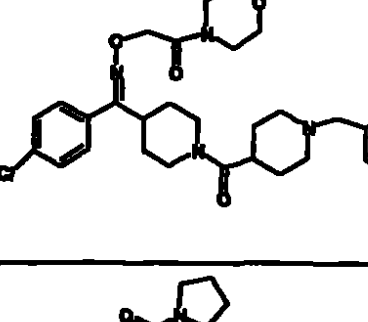
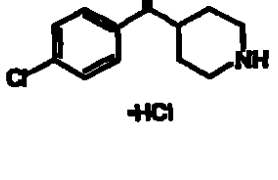
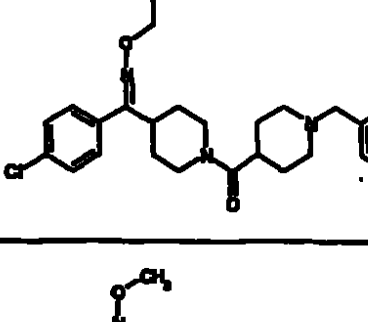
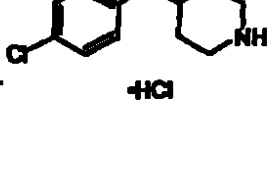
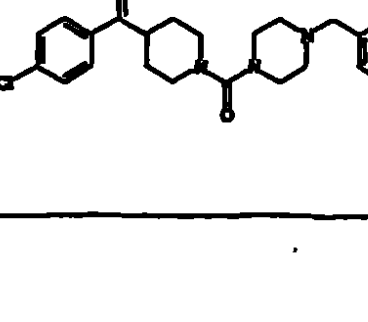
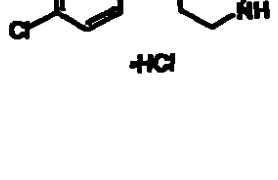
The compounds in Table 1 (first column) are prepared from the compounds in the last column of Table 1 by following essentially the same procedures as in the examples described above. In Table 1 "Cmpd. No." stands for "Compound Number".

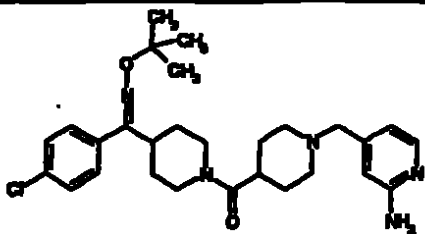
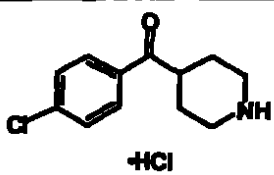
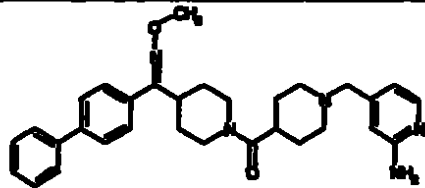
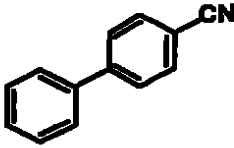
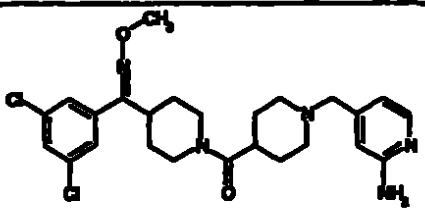
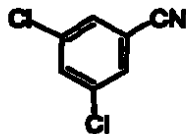
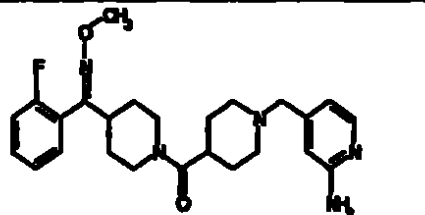
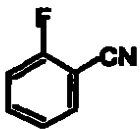
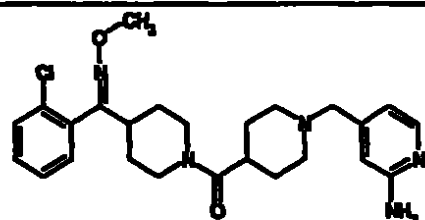
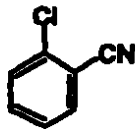
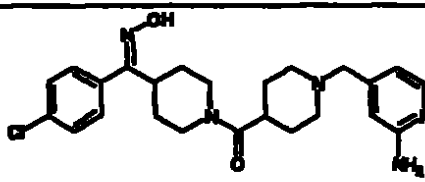
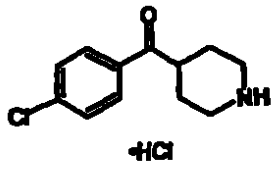
27

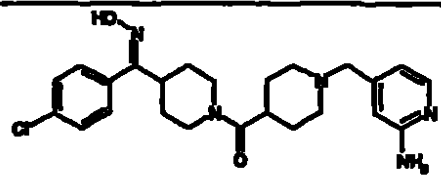
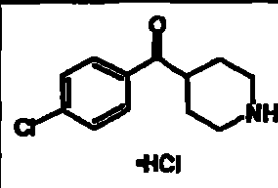
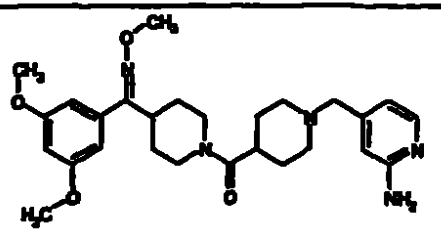
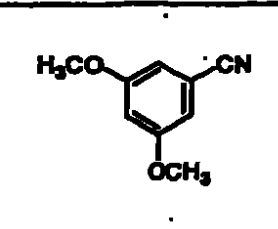
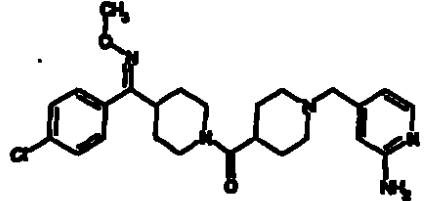
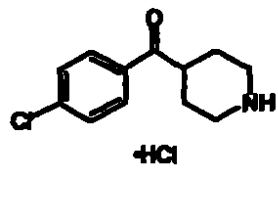
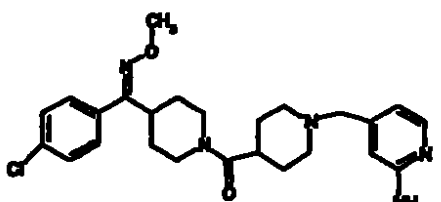
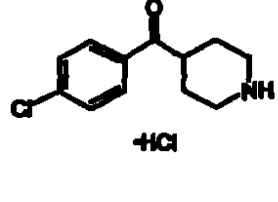
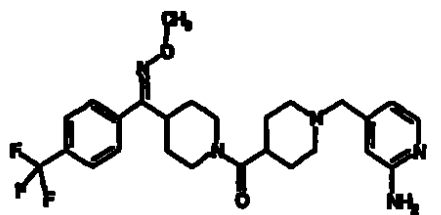
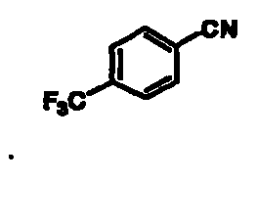
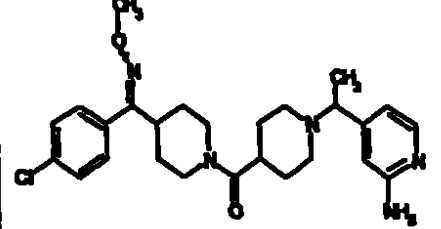
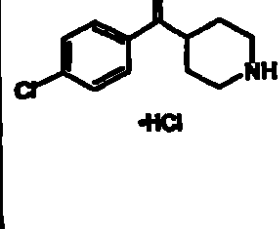
TABLE 1

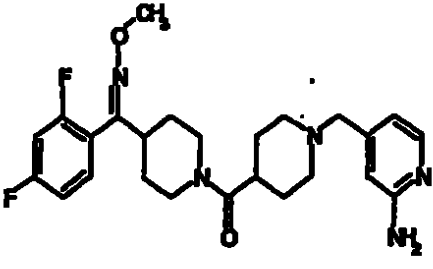
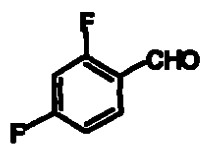
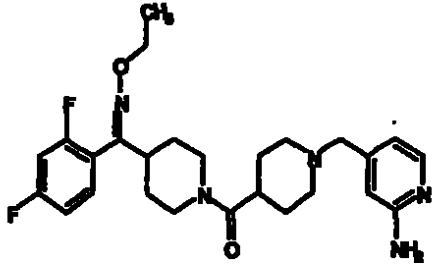
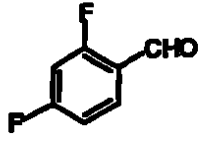
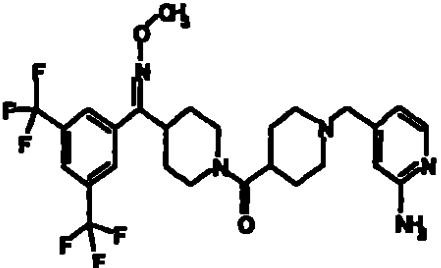
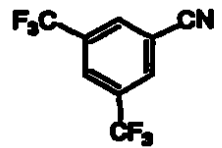
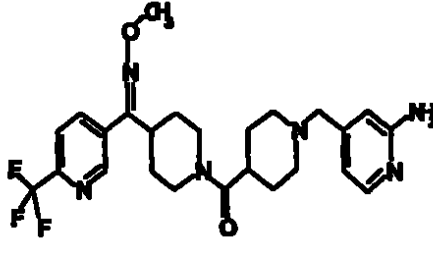
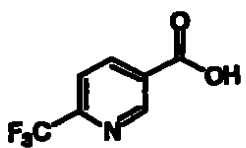
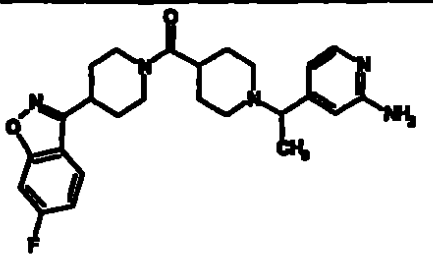
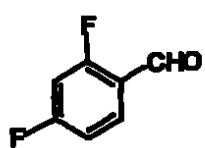
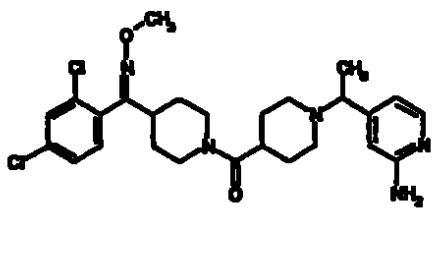
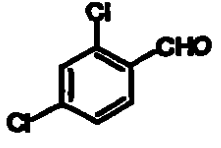
Cmpd. No.	STRUCTURE	Mass Spec. [M ⁺ H] ⁺	Starting Material
200		470.1	 +HCl
201		458.1	 +HCl
202		458.1	 +HCl
203		531.1	 +HCl
204		499.1	 +HCl

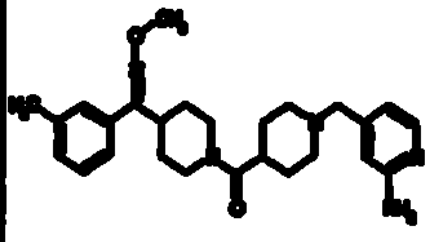
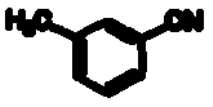
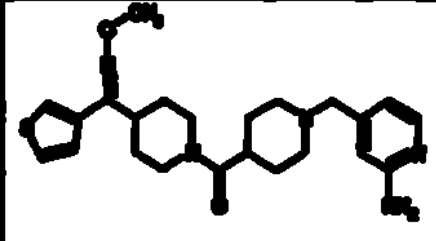
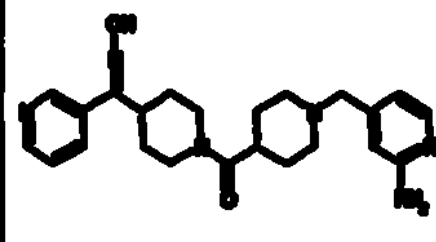
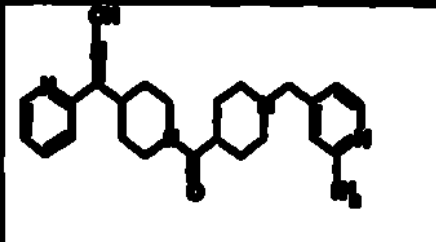
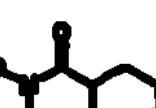
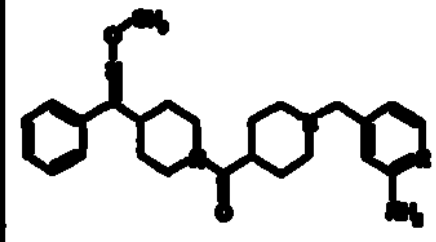
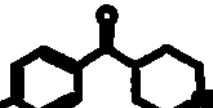
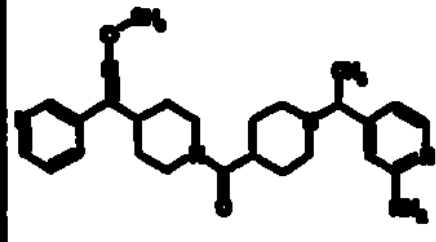
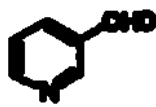
205		497.1	
206		517.1	
207		549.1	
208		599.1	
209		568.1	

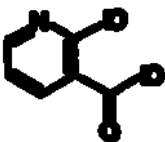
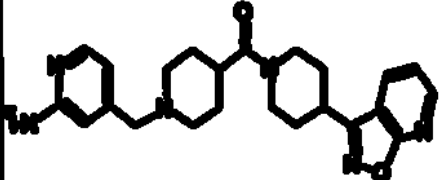
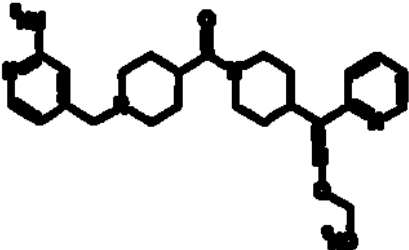
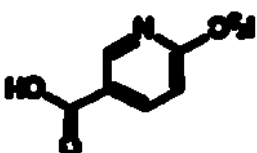
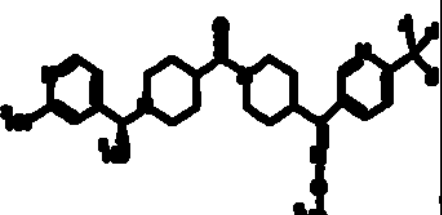
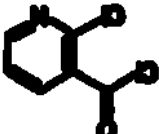
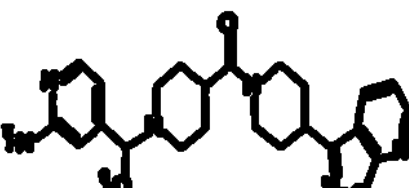
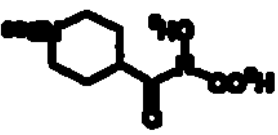
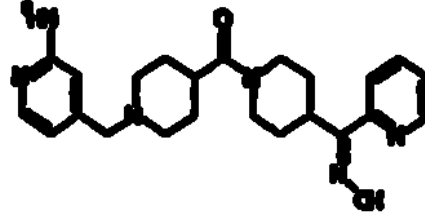
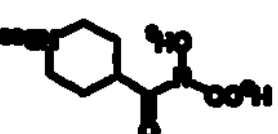
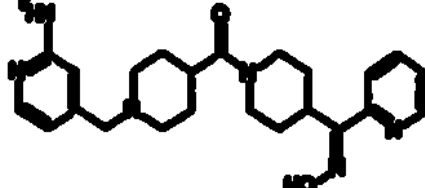
210		585.1	 +HCl
211		483	 +HCl
212		484.1	 +HCl
213		583.1	 +HCl
214		552.1	 +HCl
215		471	 +HCl

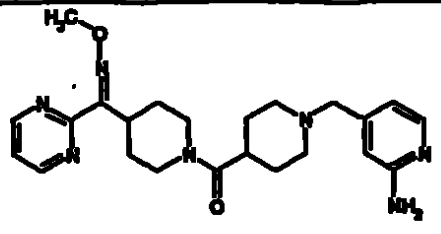
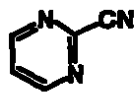
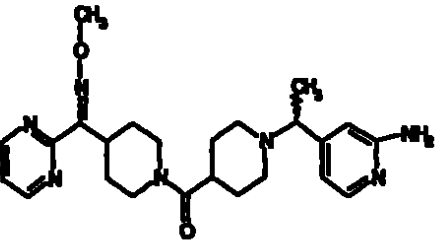
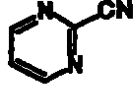
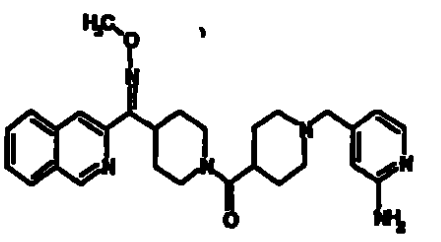
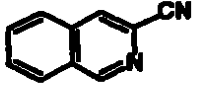
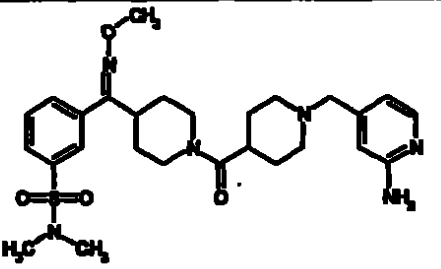
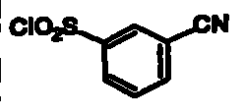
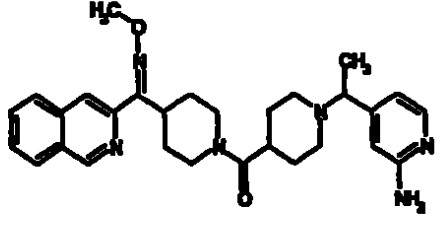
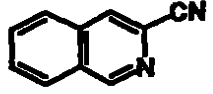
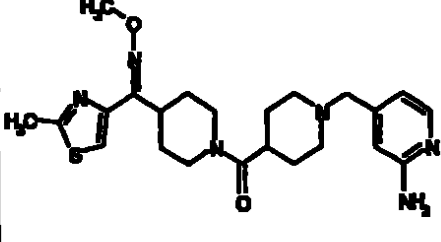
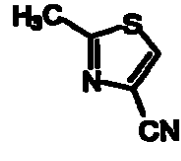
216		512	
217		512	
218		504	
219		454	
220		470	
221		458	

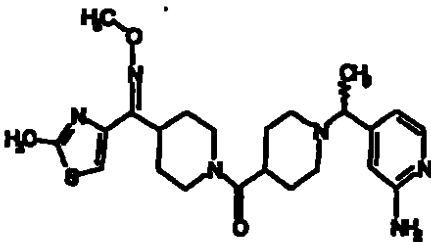
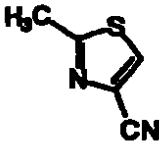
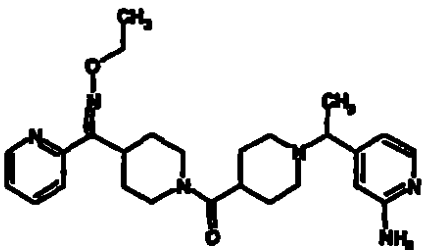
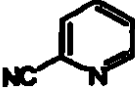
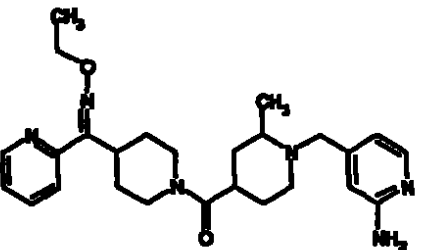
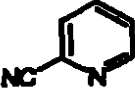
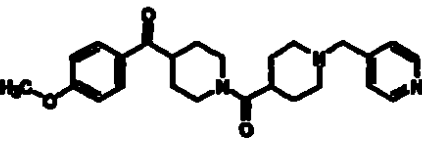
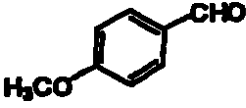
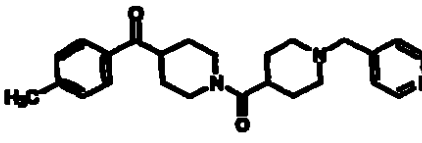
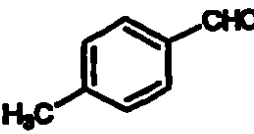
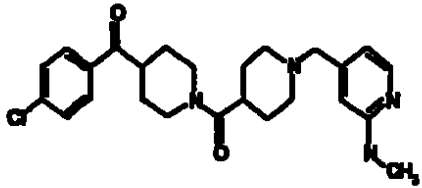
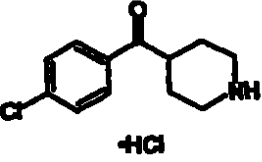
222		458	
223		495	
224		470	
225		470	
226		504	
227		484	

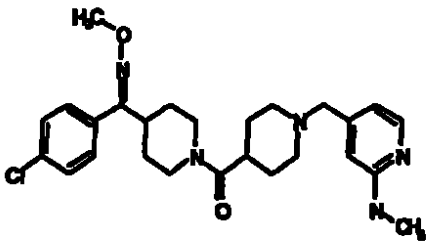
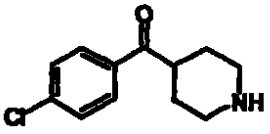
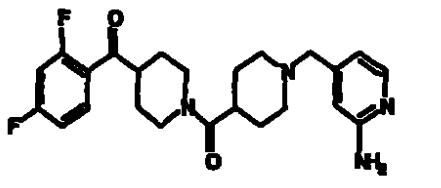
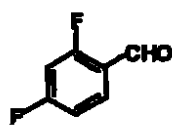
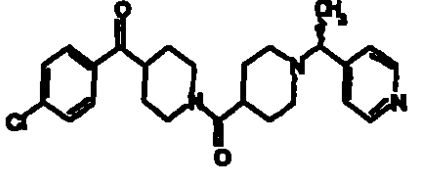
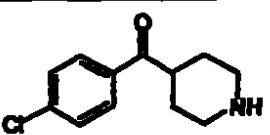
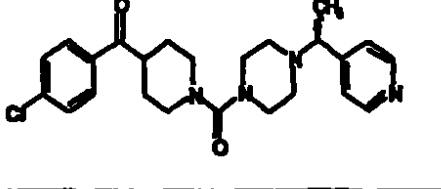
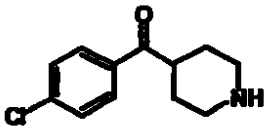
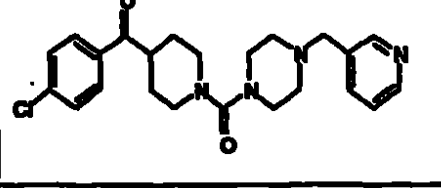
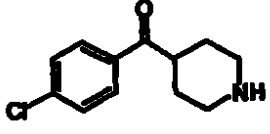
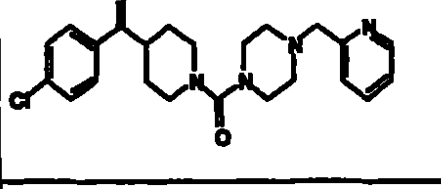
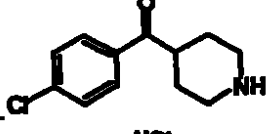
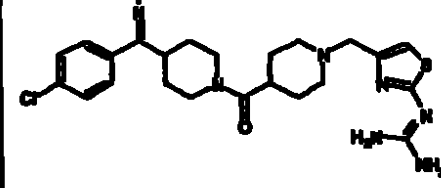
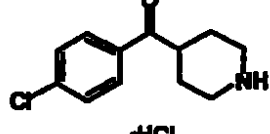
228		472	
229		486	
230		572	
231		505	
232		452	
233		518	

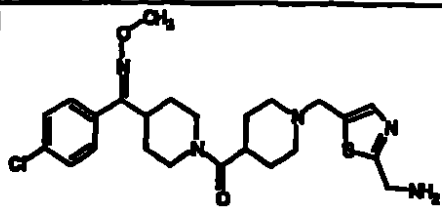
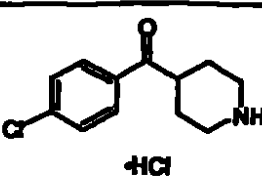
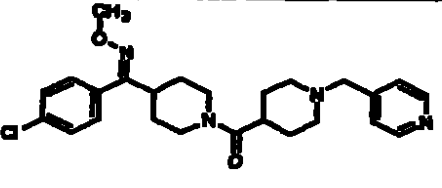
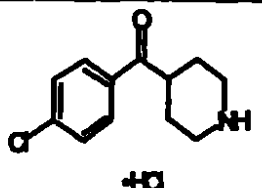
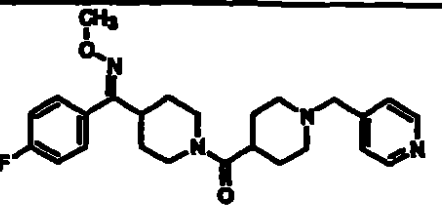
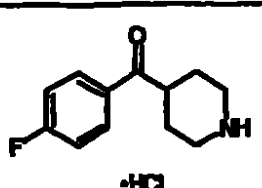
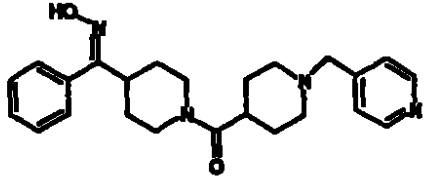
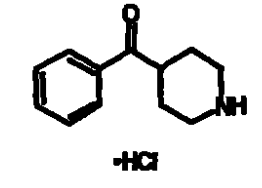
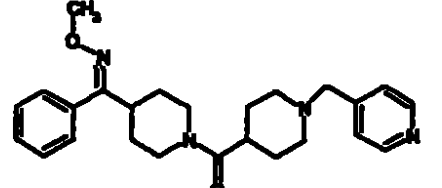
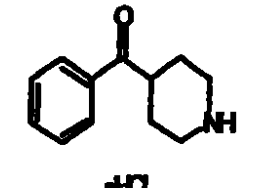
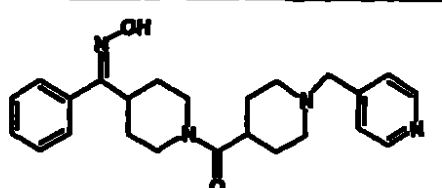
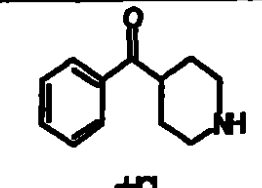
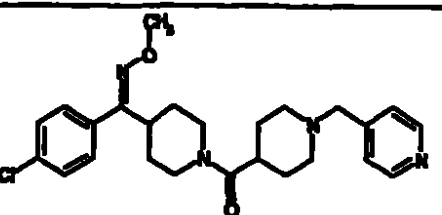
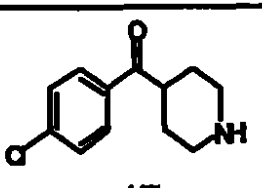
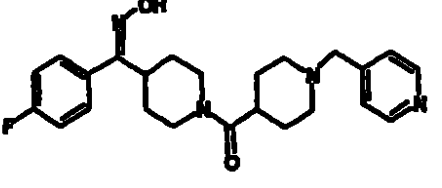
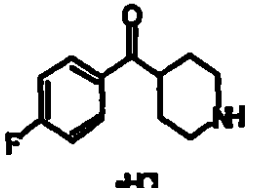
224		439	
225		442	
226		423	
227		423	
228		439	
229		451	

	481		247
	481		248
	481		249
	481		248
	481		241
	481		240

248		438	
249		452	
250		487	
251		543	
252		501	
253		457	

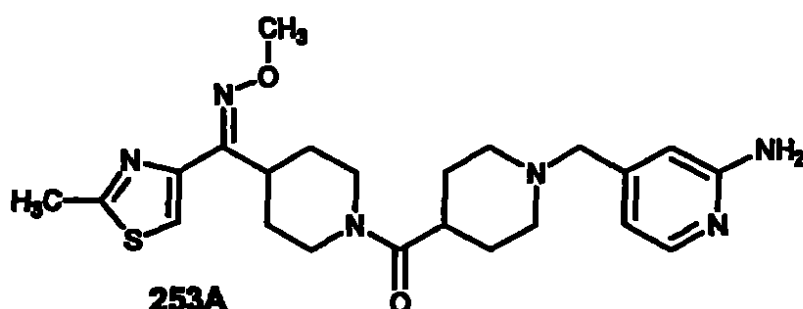
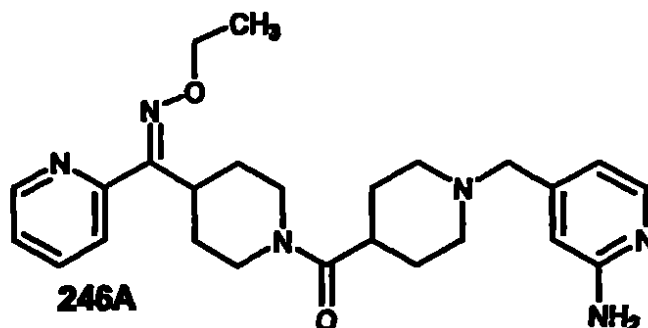
254		471	
255		485	
256		485	
257		422	
258		408	
259		455	

260		484	 +HCl
261		443	
262		440	 +HCl
263		441	 +HCl
264		427	 +HCl
265		427	 +HCl
266		518	 +HCl

267		490	 +HCl
268		455	 +HCl
269		439	 +HCl
270		407	 +HCl
271		421	 +HCl
272		407	 +HCl
273		455	 +HCl
275		425	 +HCl

278	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1F</chem>	425	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1F</chem>
279	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1F</chem>	439	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1F</chem>
280	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1Cl</chem>	470	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1Cl</chem>
281	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1Cl</chem>	469	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1Cl</chem>
282	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1Cl</chem>	504	 <chem>Oc1ccc(NC2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)Cc4ccc(N)cc4)cc1Cl</chem>

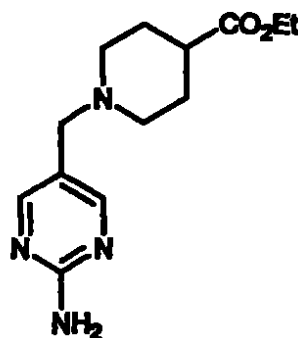
The isomers 246A and 253A, below, can be separated from 246 and 253, respectively, above, by techniques well known to those skilled in the art.



5

Example 28

Step 1



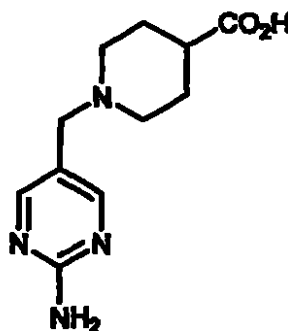
285

10 To a solution of 1.00 g (8.13 mmol) of pyrimidine aldehyde 67 (Step 2 of Example 13) in 40 ml of CH_2Cl_2 was added 1.36 mL (10.58 mmol) of ethyl isonipecotate and 2 drops of acetic acid. The mixture was stirred for 40 min. at room temperature, after which 2.58 g (12.17 mmol) of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ was added. The reaction mixture was then stirred for 20 h at room temperature, diluted with aqueous

15 NaOH (pH adjusted to 11) and extracted with CH_2Cl_2 . Organic phase was dried and concentrated, and the residue was flash chromatographed (4-8% ca. 3 N NH_3 in

MeOH/ CH₂Cl₂) to produce 1.55 g (5.87 mmol; 72%) of amine 285 as a yellowish solid.

Step 2

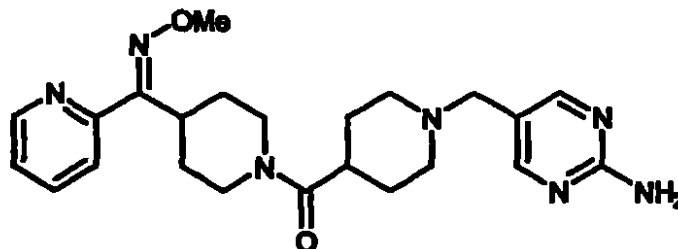


286

5

To a solution of 3.83 g (14.51 mmol) of ester 285 in 60 ml of 3 : 1 : 1 mixture of THF – MeOH – H₂O was added 1.22 g (29.02 mmol) of LiOH monohydrate. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, concentrated, and the residue was dried under high vacuum to produce 3.84 g of crude acid 286 lithium salt as a yellow solid. Material could be used directly or could be purified by passing
10 through a silica gel plug eluting with ca. 3 N NH₃ in MeOH.

Step 3



287

15

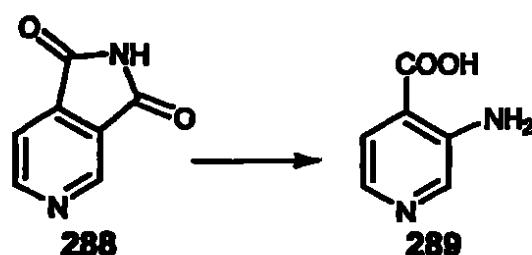
To a mixture of 3.32 g (14.05 mmol) of acid 286 and 4.07 g (14.05 mmol) of 4-[(E)-(methoxyimino)-2-pyridinylmethyl]piperidine dihydrochloride (see Compound 447 below) in 40 mL of DMF was added 8.94 mL (70.25 mmol) of 4-ethylmorpholine and 14.0 mL (23.52 mmol) of 50 wt. % solution of 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride in ethyl acetate. The reaction mixture was stirred for 4.5 h at 50°C followed
20 by 14 h at room temperature. Concentration of the mixture was followed by exposure to high vacuum for 24 h to remove remaining DMF. The residue was partitioned between aqueous NaOH and CH₂Cl₂, organic phase was separated, dried and

concentrated, and the residue was flash chromatographed (5-15% ca. 3 N NH₃ in MeOH/ CH₂Cl₂) to produce 4.60 g (10.51 mmol; 75 %) of amide 287 as a light tan foam. MS 438 (M+1).

5 **Example 29**

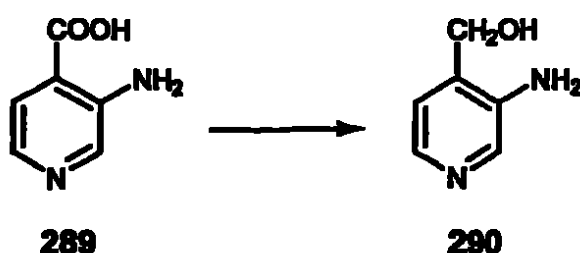
Step 1

Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, **1966**, 3, 252.



3,4 Pyridine-dicarboximide 288 (10.0 g; 67.5 mmoles) was dissolved in 162 g. of 10% aqueous NaOH and the solution was cooled to an internal temperature of 7 °C in an ice-salt bath. Bromine (3.6 ml; 70 mmoles) was added dropwise. After the addition, the solution was heated for 45 minutes at a bath temperature of 80-85 °C. The yellow solution was then cooled to an internal temperature of 37 °C, then 17 ml of glacial acetic acid were added dropwise to a pH of 5.5. The resulting mixture was saved overnight in a refrigerator. The solid formed was filtered and washed with 5 ml of water and 5 ml of methanol. The reaction yielded 6.35 g. of product 289 melting at 280-285 °C (decomp.).

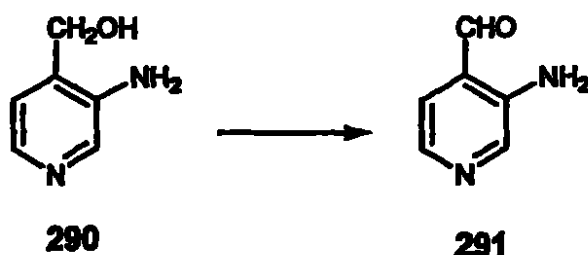
Step 2



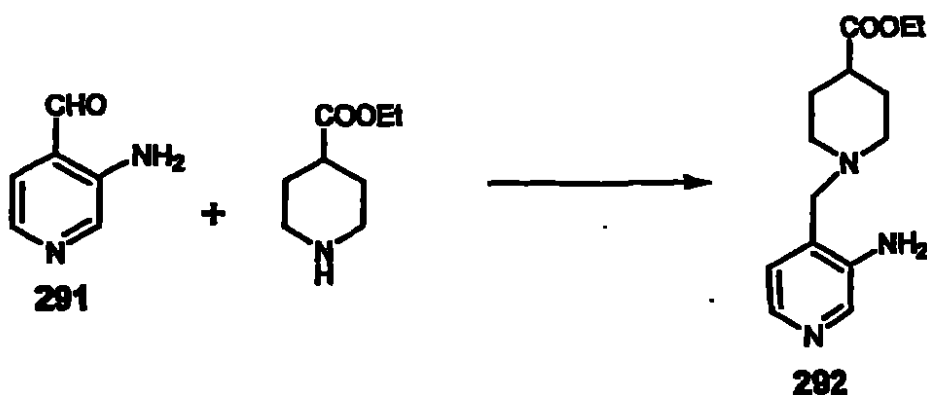
Solid Compound 289 (9.5 gr.; 69 mmoles) was carefully added in three aliquots to a slurry of lithium aluminum hydride (9.5 gr.; 250 mmoles) in 200 ml of dry tetrahydrofuran. The resulting hot mixture was stirred at room temperature for two days. After cooling in an ice bath, the reaction was quenched with very careful sequential dropwise addition of 10 ml of water, followed by 10 ml of 15% aqueous

- 93 -

NaOH, then by 30 ml of water. The resulting solid was filtered through a pad of Celite and washed several times with THF. The oil obtained after evaporation of the solvent, solidified on standing. The reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel using 5% MeOH(NH₃)/EtOAc as eluent yielding 6.21
5 (72%) of Compound 290. LC-MS: m/z = 125 (M+1).

Step 3

Manganese dioxide (29 gr.; 334 mmoles) was added, in one portion, at room
10 temperature, to a suspension of 3-amino-4-hydroxymethyl pyridine 290 (5.0 gr.; 40.3 mmoles) in 500 ml of chloroform with good stirring. After two days, the solid is filtered through a pad of Celite and washed with chloroform. Removal of the solvent using reduced pressure yielded 4.2 grams (85%) of Compound 291 as a yellow solid.

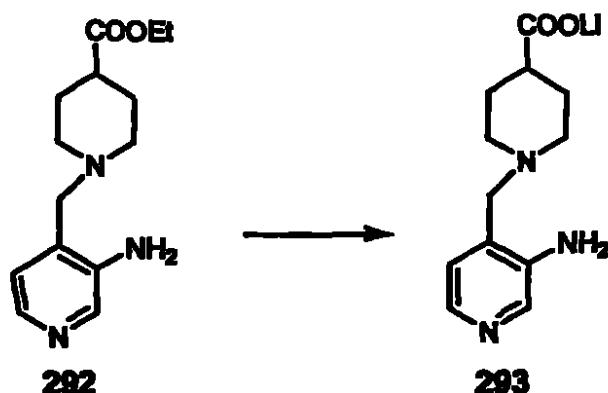
Step 4

A dry dichloromethane (400 ml) solution of ethyl isonipecotate (12.5 gr.; 79.5 mmoles) and 3-amino pyridine 4-carboxyaldehyde 291 (3.33 gr.; 27.3 mmoles) was stirred at room temperature for one hour, then 60 grams of activated 3Å molecular
20 sieves were added. The mixture was stirred for an additional 90 minutes, then 20 grams (96.4 mmoles) of sodium triacetoxy borohydride was added at room temperature in one portion. After stirring for three days, the solid was filtered through a pad of Celite and washed with dichloromethane. The solution was stirred for 15

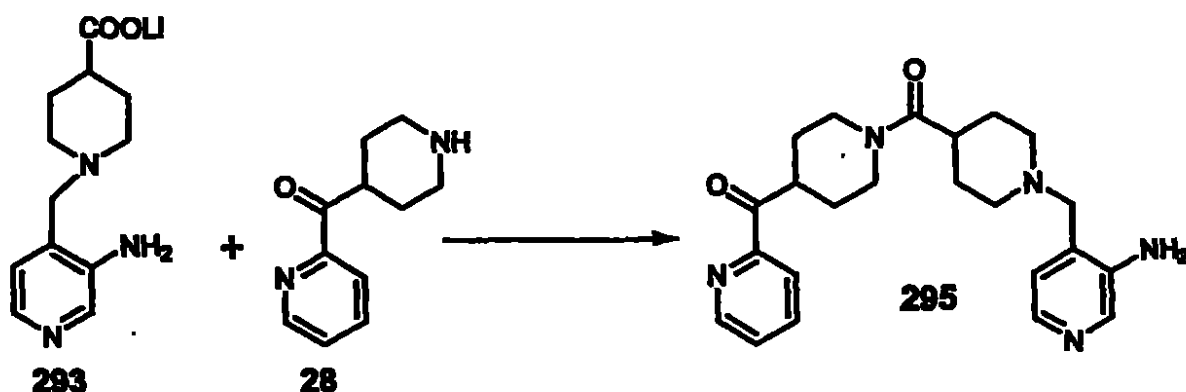
89

- 94 -

minutes with 100 ml of saturated aqueous sodium bicarbonate then separated from the aqueous layer. The organic layer was washed two more times with saturated aqueous sodium bicarbonate, then with brine and dried with anhydrous sodium sulfate. After evaporation of the solvent, the resulting oil was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc:Hexanes:MeOH(NH₃) as eluent. The procedure yielded 6.8 gr.(94%) of Compound 292 . FAB-MS: m/z = 264 (M+1).

Step 5

10 Ethyl 1-[(3-amino-4-pyridinyl)methyl]-4-piperidinecarboxylate 292 (4.75 gr.; 18.04 mmoles) was stirred for 24 hours at room temperature with 1.51 gr. (36 mmoles) of lithium hydroxide monohydrate in 75 ml of methanol. Removal of the solvent using reduced pressure yielded Compound 293 as a white solid.

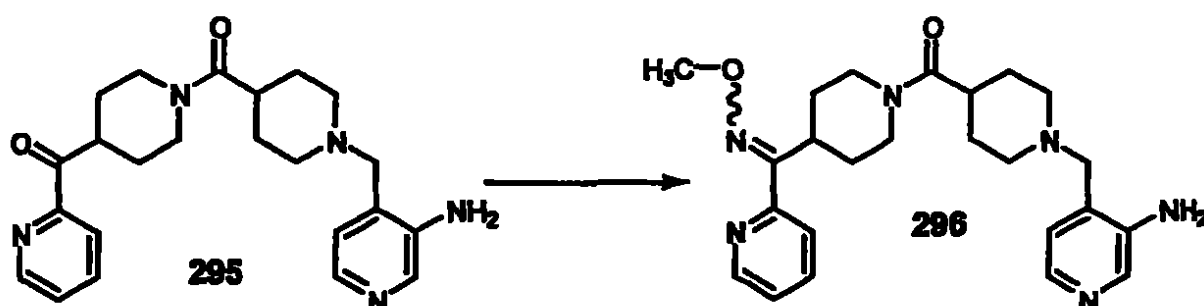
Step 6

15 4-(2-pyridinylcarbonyl)piperidine 28 (Step 4 in Example 6) (0.3 gr.; 1.58 mmoles), lithium 1-[(3-amino-4-pyridinyl)methyl]-4-piperidinecarboxylate 293 (0.34 gr.; 1.4 mmoles), DEC (0.38 gr.; 2.0 mmoles), and HOBt (0.27 gr.; 2.0 mmoles) were stirred at room temperature in 10 ml of dry DMF for two days. The reaction was

20

- 95 -

quenched with 50 ml. of 0.5 N aqueous NaOH, then the solution was extracted with dichloromethane. The combined extracts were washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The product 295 was isolated by flash chromatography on silica gel using EtOAc:Hexanes:MeOH(NH₃) (50:45:5) as eluent. Yields: 0.27 gr. (47%). FAB-MS: m/z = 408 (M+1).

Step 7

1-[[[1-[(3-amino-4-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl]carbonyl]-4-(2-pyridinylcarbonyl)piperidine 295 (0.196 gr.; 0.48) and methoxyamine hydrochloride (0.401 gr. 4.8; mmols) were heated, under N₂, at a bath temperature of 70°C for 24 hours in 6.0 ml of dry pyridine. After removing the pyridine using reduced pressure, the residue was treated with saturated aqueous sodium bicarbonate. The resulting mixture was extracted several times with dichloromethane. The combined extracts were washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The reaction mixture was purified by silica gel preparative thin layer chromatography. The plates were eluted with EtOAc:Hexanes:MeOH(NH₃) (60:35:5) and the product 296 was extracted with 10% MeOH(NH₃)/EtOAc. Yields: 0.15 gr. (71%). FAB-MS: m/z = 437 (M+1).

Example 30 Step 1

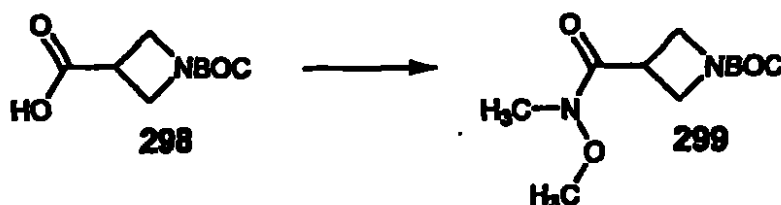
A mixture of 297 (1 g, 10 mmol) in 1:1 water-dioxane (50 mL) was treated with Et₃N (4 mL, 13 mmol) and BOC₂O (2.8 g, 13 mmol) at 4°C and allowed to warm to 20°C for one day. The solvent was then removed in vacuo. The residue was taken up in 1:1 water-ethyl acetate and the organic layer was discarded. The aqueous

90

- 96 -

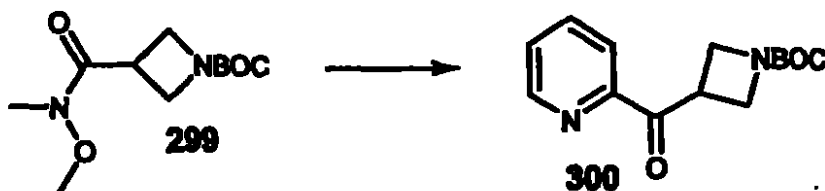
layer was acidified with 1 N aqueous HCl and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated to give 298 as a white solid (1.8 g, 90%).

5 **Step 2**



A mixture of 298 (1.8 g, 9 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.6 g, 27 mmol), EDCI (5 g, 27 mmol), HOBT (0.1 g, 1 mmol), and DIPEA (12.5 mL, 72 mmol) in DMF (30 mL) was stirred at 20°C overnight. The reaction was then
10 concentrated to half volume in vacuo, poured onto water, and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with saturated aqueous NH_4Cl , saturated aqueous NaHCO_3 , water and brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated to give 299 as a clear oil (2.1 g, 98%).

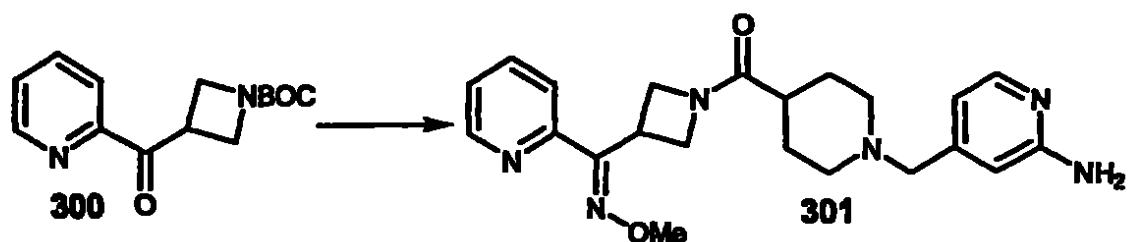
15 **Step 3**



To a solution of 2-bromopyridine (1.2 mL, 12 mmol) in THF (60 mL) at -78°C was added n-BuLi (8 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 12 mmol) dropwise over 15 min. After stirring for an additional 30 min at -78 °C, a solution of 299 (1 g, 4 mmol) in
20 THF (20 mL) was slowly added. The reaction was then heated to 60 °C for 1 h. After cooling to 20 °C, the reaction was diluted with ether, quenched with saturated aqueous Na_2SO_4 , and dried with solid Na_2SO_4 . The mixture was filtered through a plug of solid Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Flash column chromatography (0–20% ethyl acetate–hexanes) yielded 300 as a yellow oil (0.12 g, 11%).

25

- 97 -

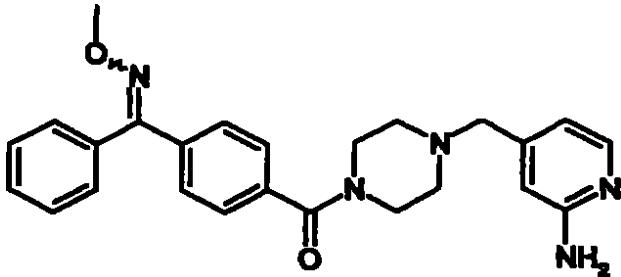
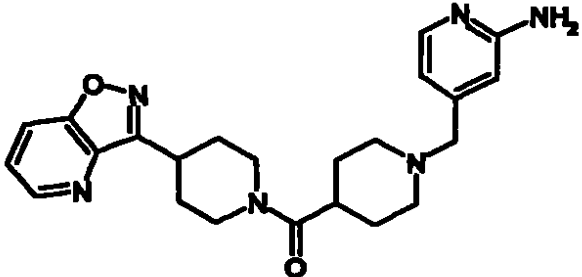
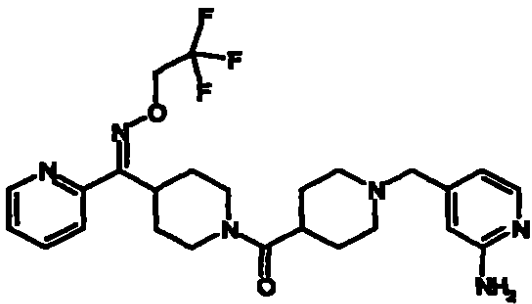
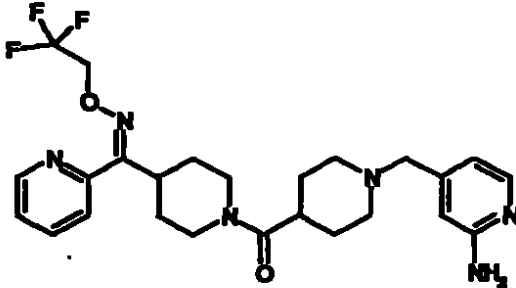
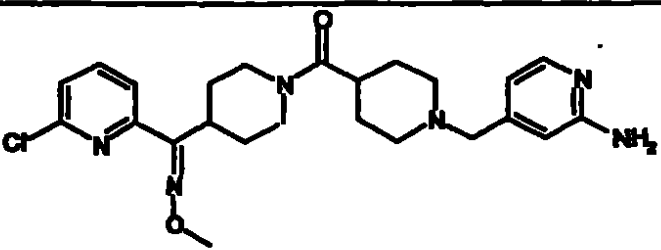
Step 4

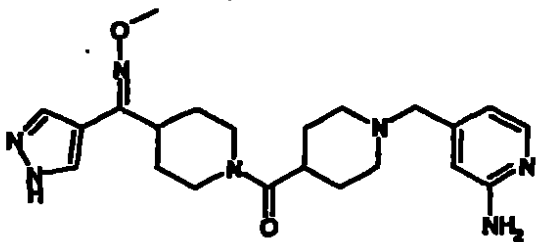
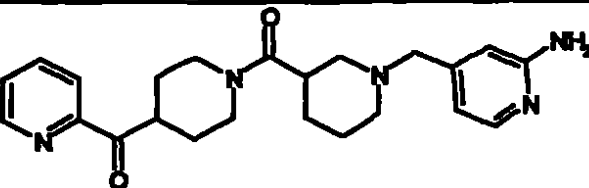
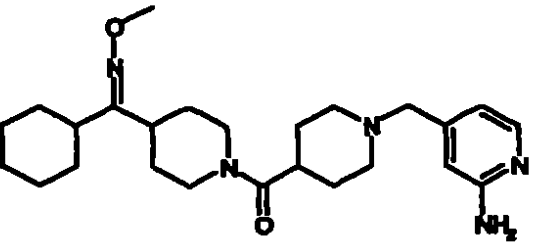
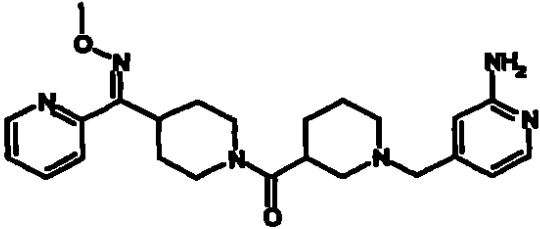
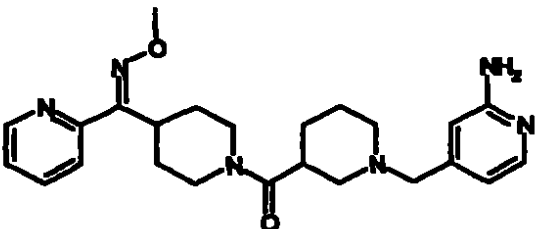
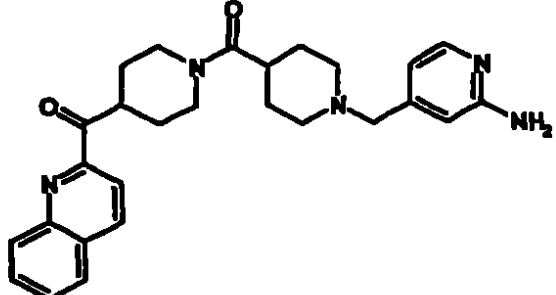
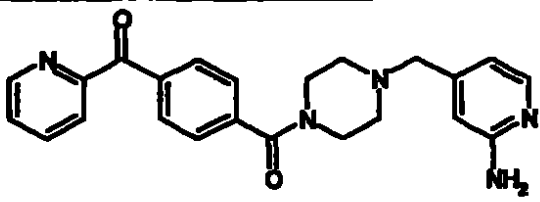
Following procedures similar to those of Steps 4 to 7 of Example 6, compound 301 was obtained. MS 409 (M+1).

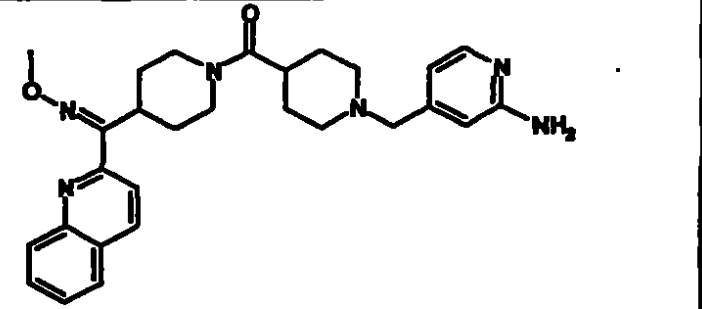
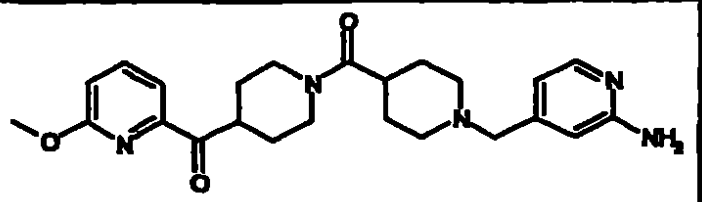
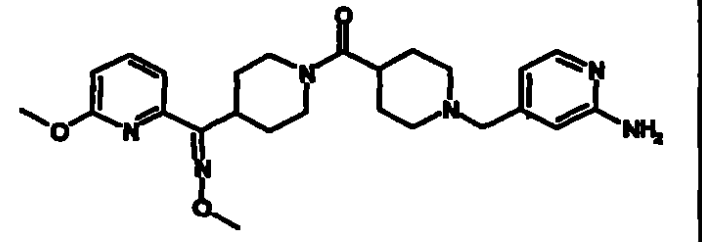
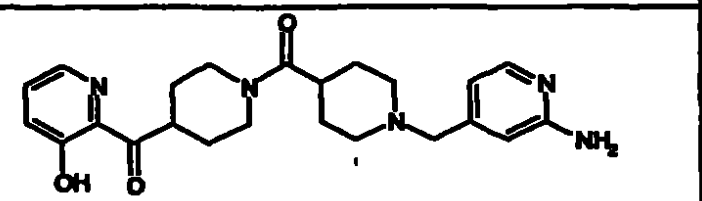
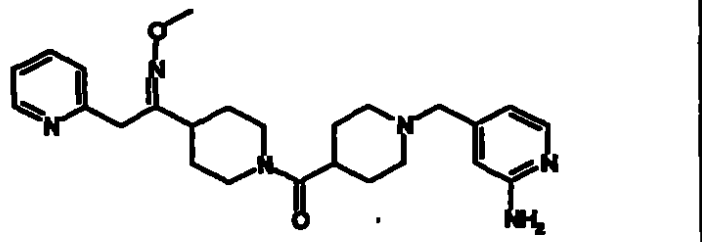
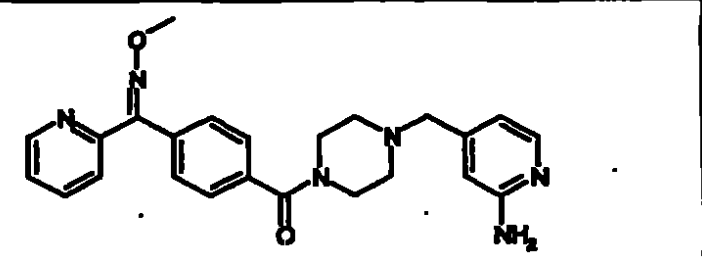
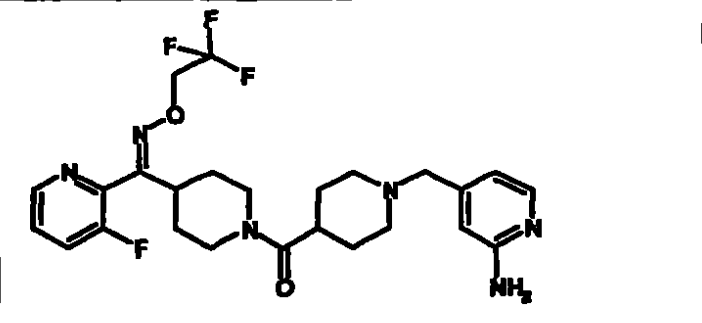
5

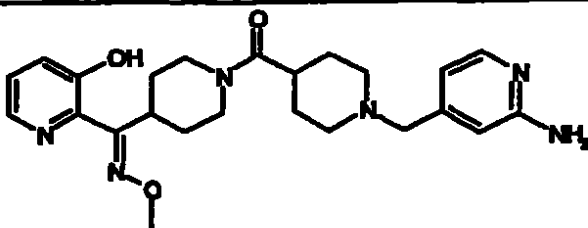
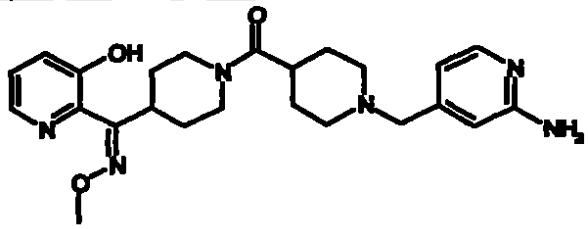
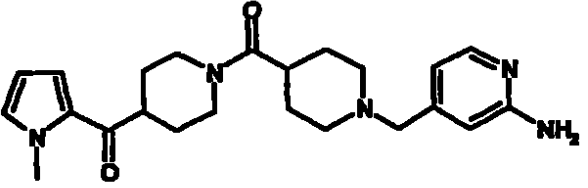
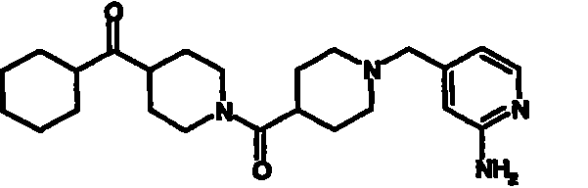
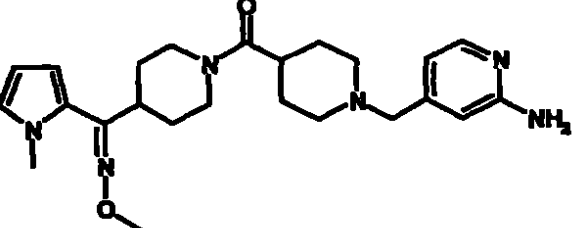
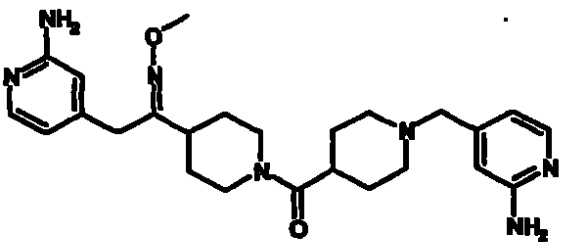
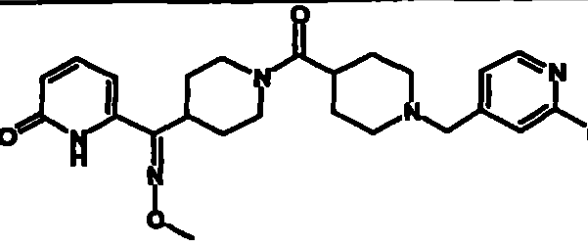
Following procedures similar to those described in the examples above, the compounds in Table 2 were prepared.

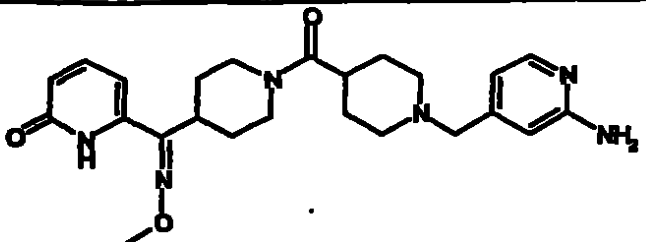
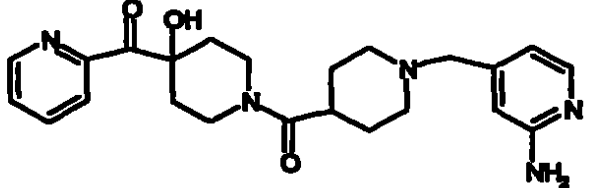
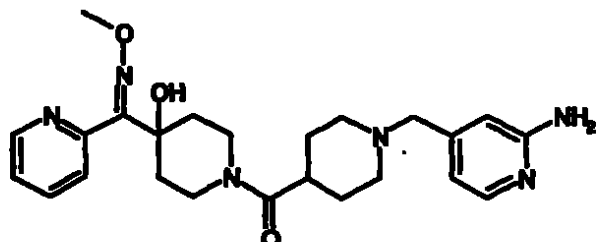
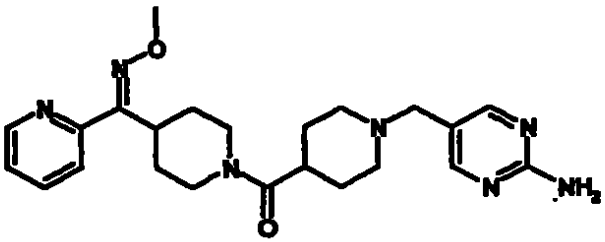
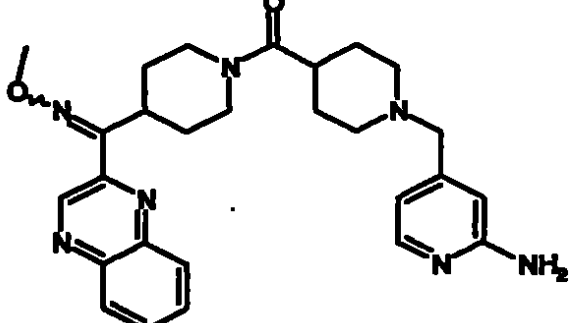
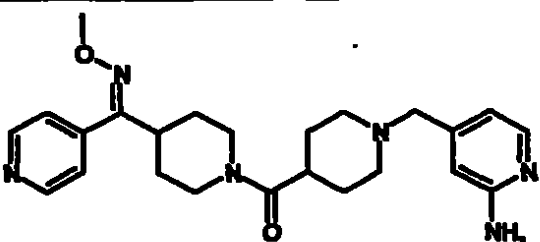
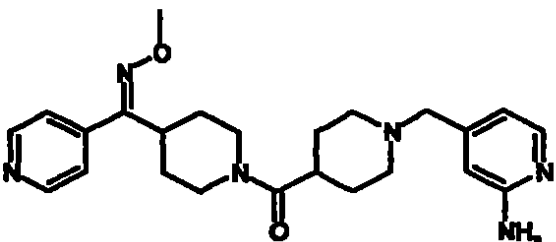
91

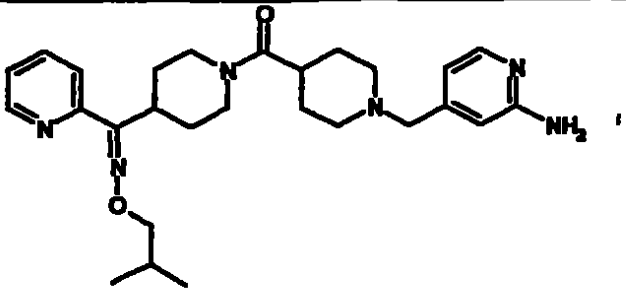
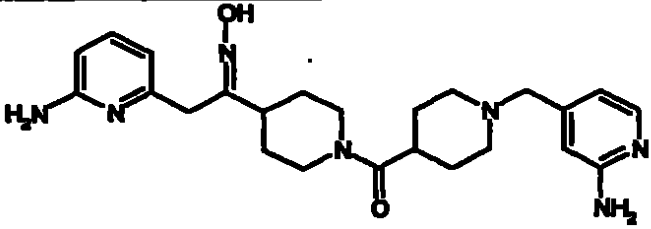
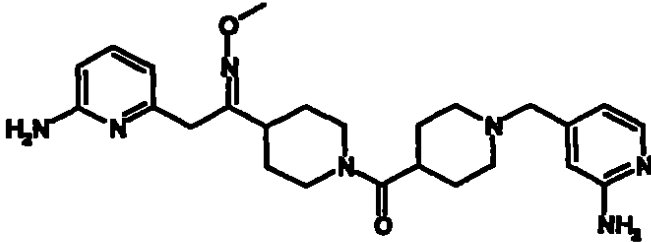
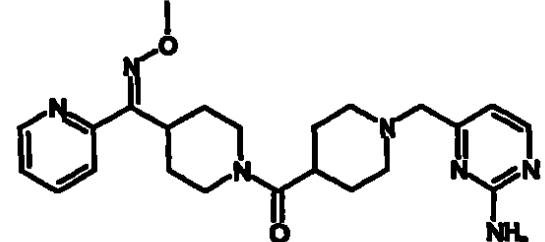
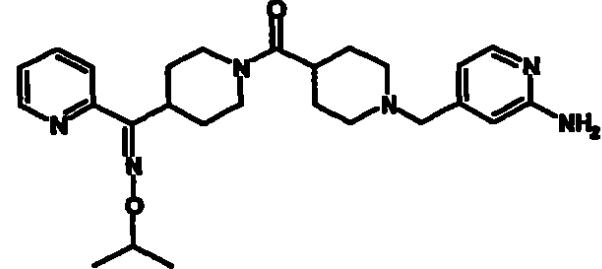
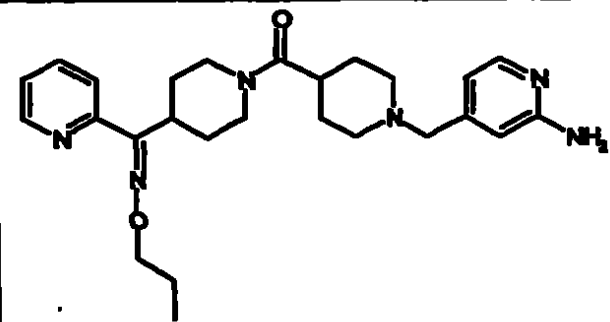
TABLE 2		
Compound	STRUCTURE	MS (M+1)
302		430
303		421
304		505
305		505
306		471

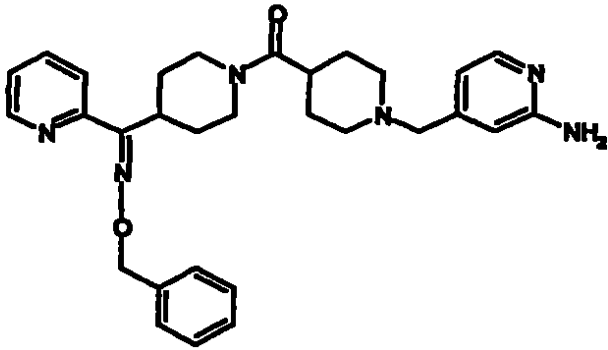
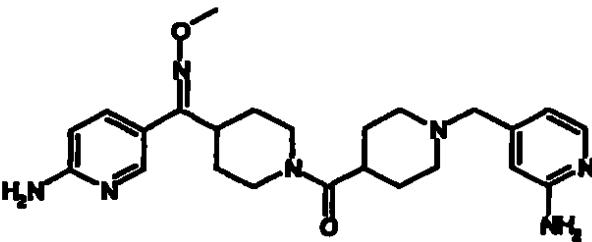
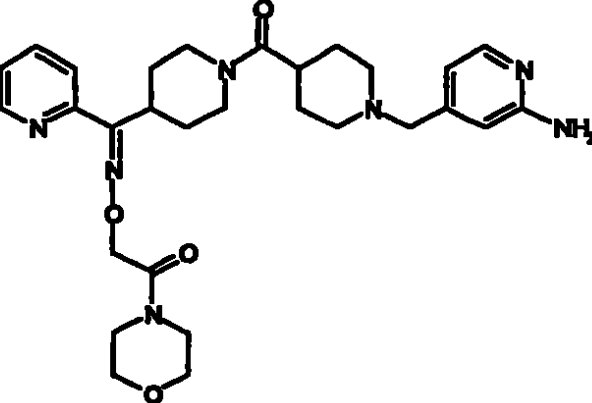
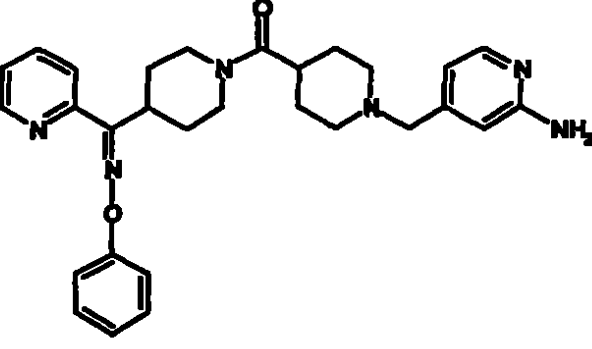
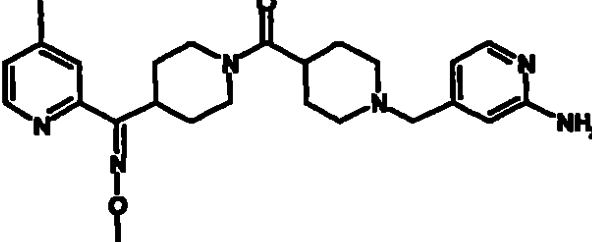
307		426
308		408
309		442
310		437
311		437
312		458
313		402

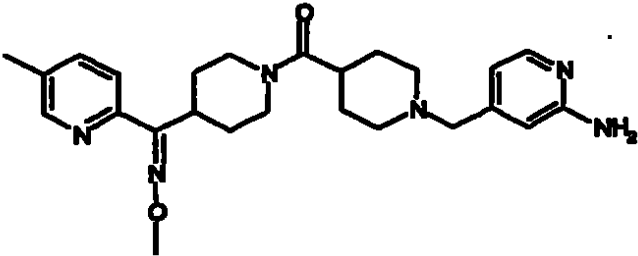
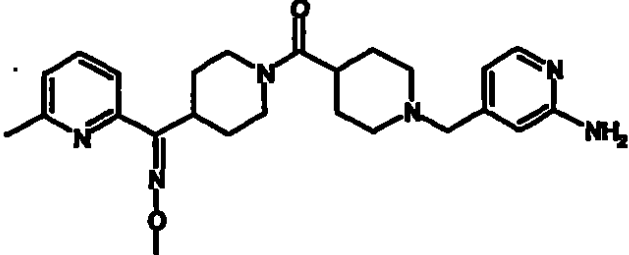
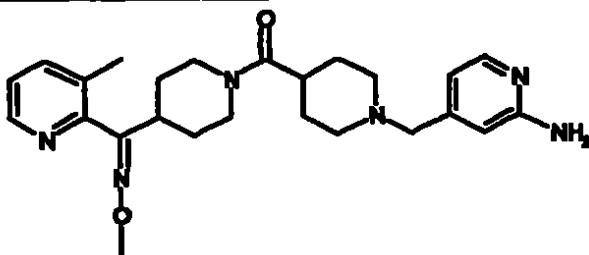
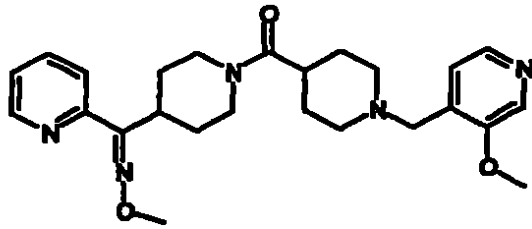
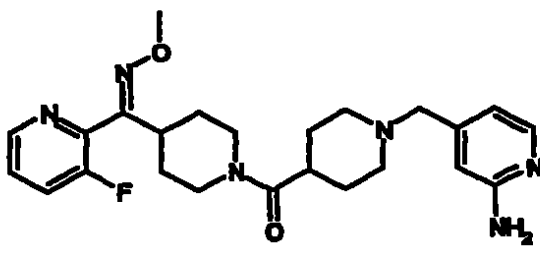
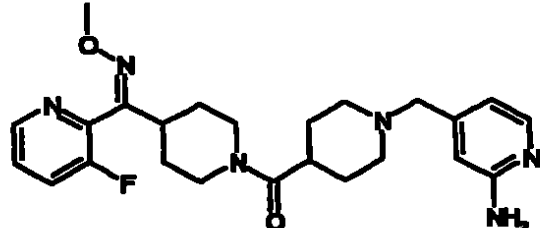
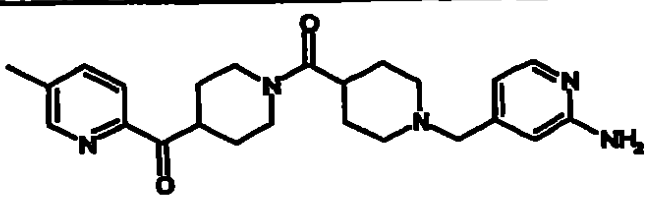
314		487
315		438
316		467
317		424
318		451
319		430
320		523

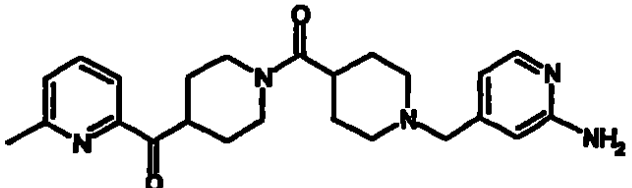
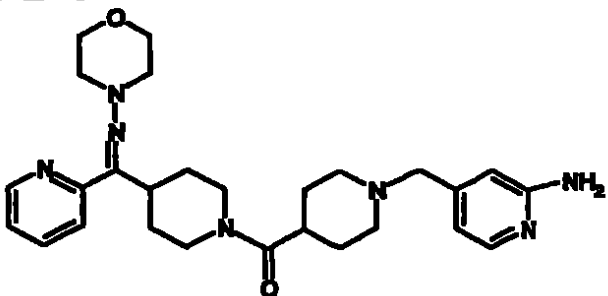
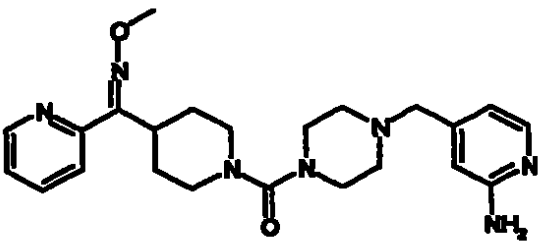
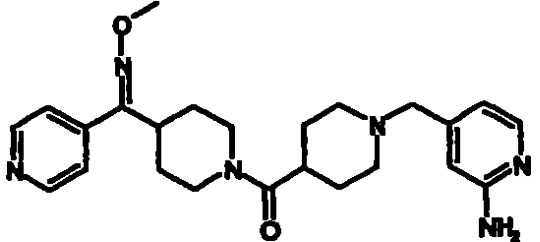
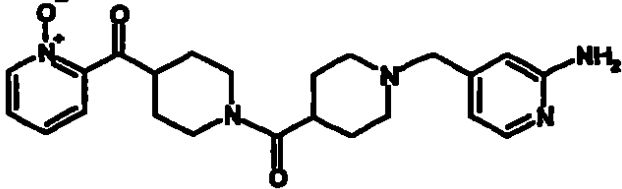
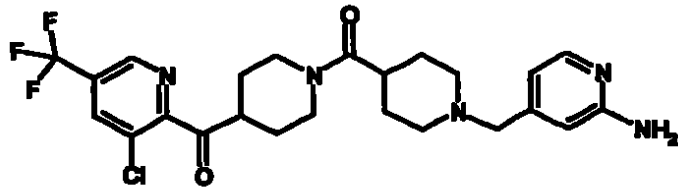
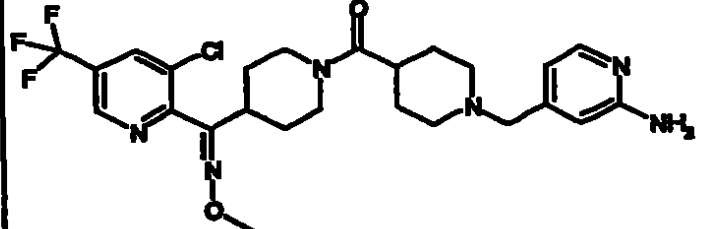
321		453
322		453
323		410
324		413
325		439
326		466
327		453

328		453
329		424
330		453
331		438
332		488
333		437
334		437

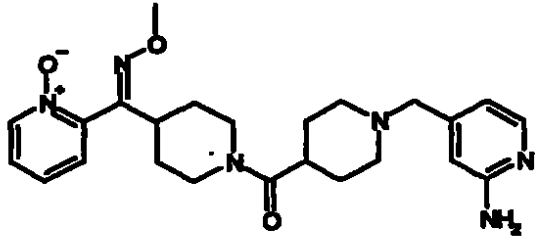
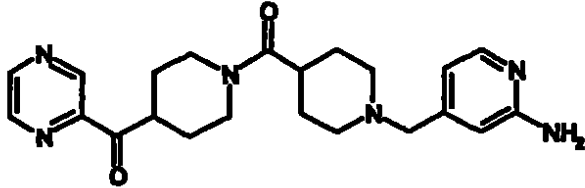
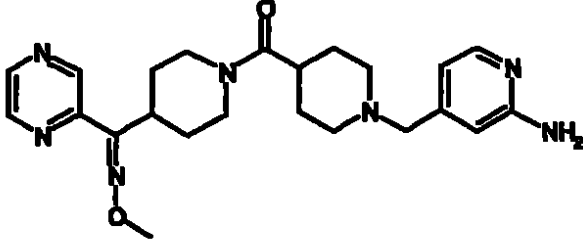
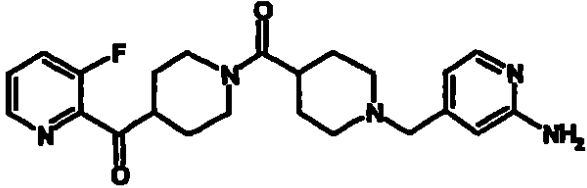
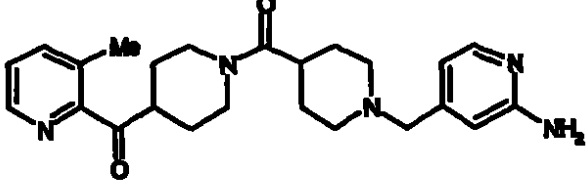
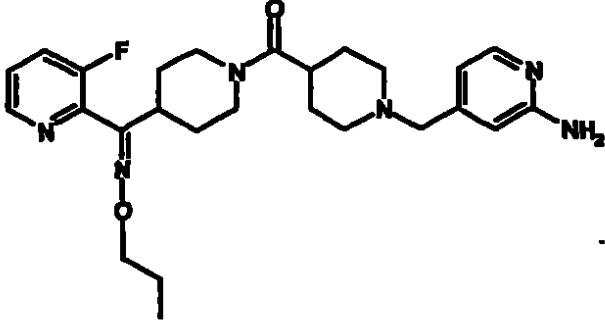
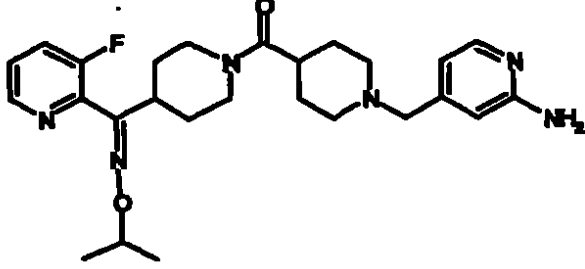
335		479
336		452
337		466
338		438
339		465
340		465

341		513
342		452
343		550
344		499
345		451

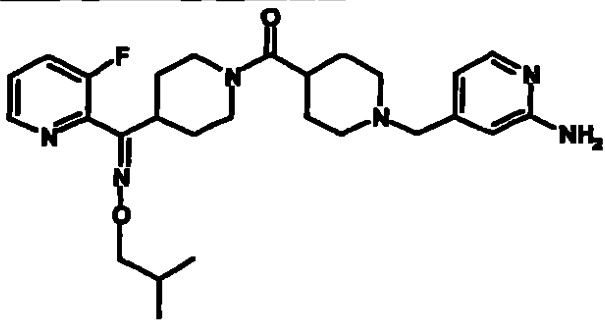
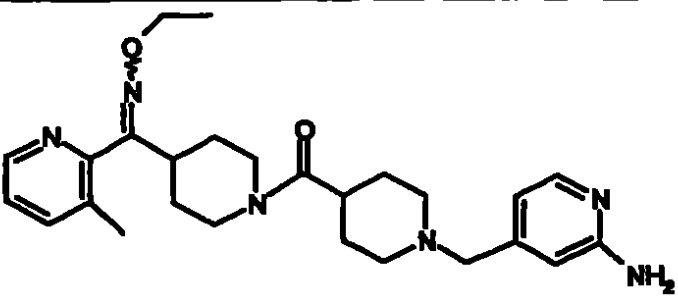
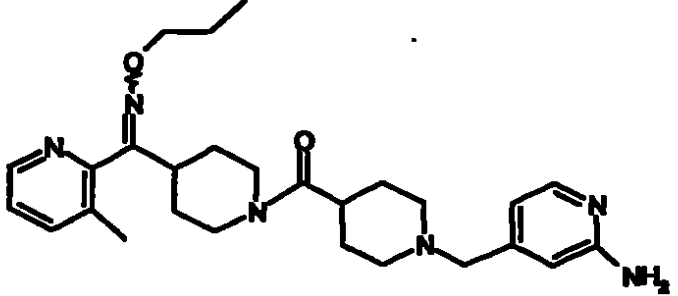
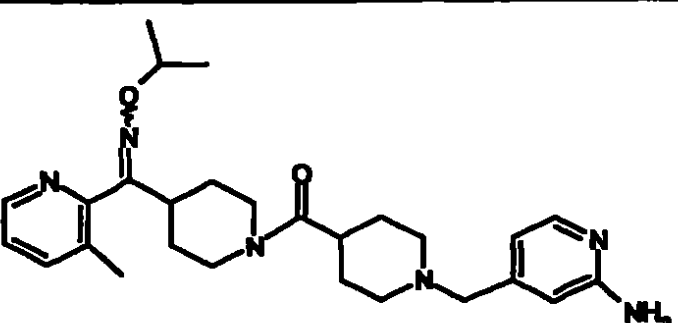
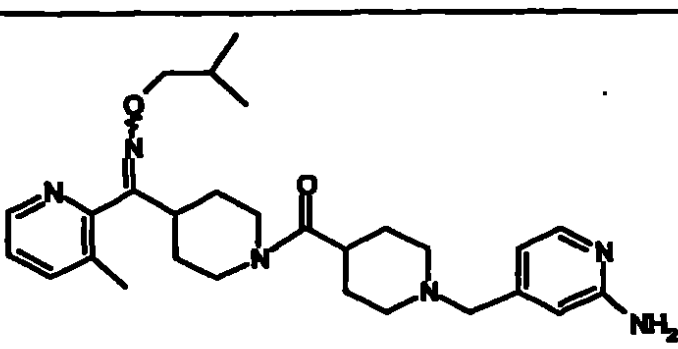
346		451
347		451
348		451
349		452
350		455
351		455
352		422

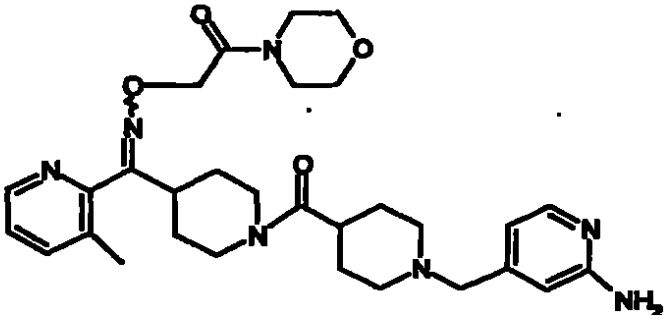
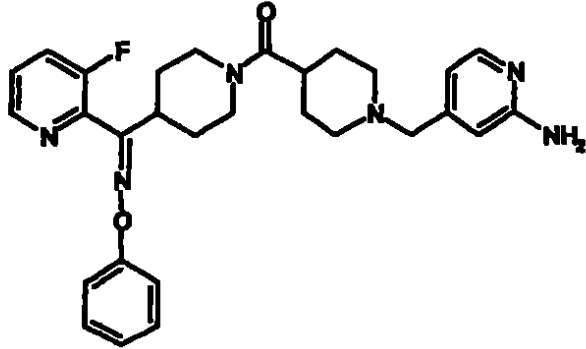
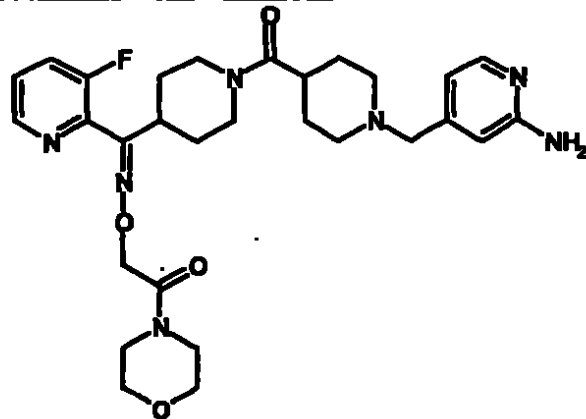
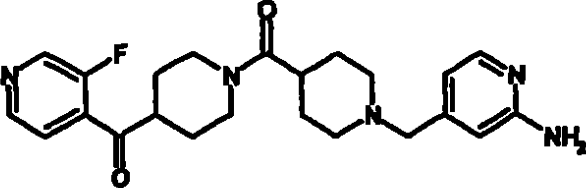
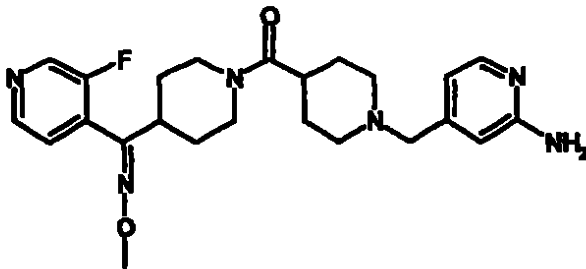
353		422
354		492
355		438
356		437
357		424
358		510
359		539

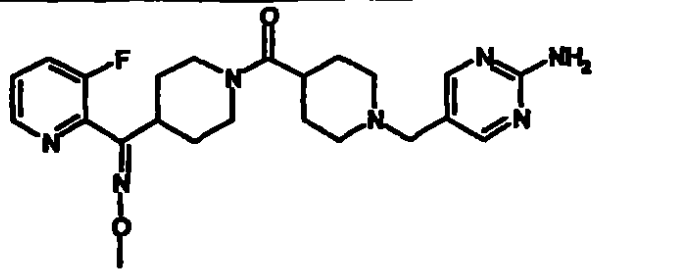
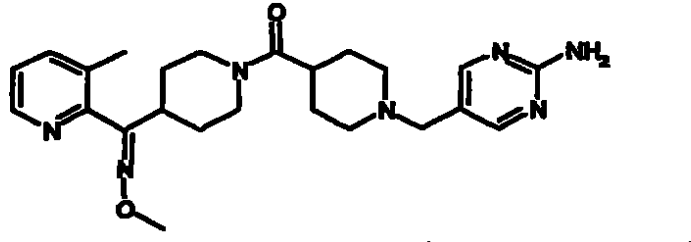
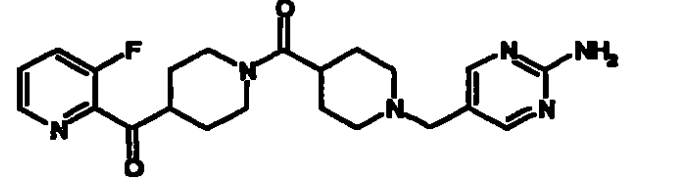
92

360		453
361		409
362		438
363		428
364		422
365		483
366		483

66

367		487
368		485
369		479
370		479
371		493

372		684
373		617
374		588
375		426
376		455

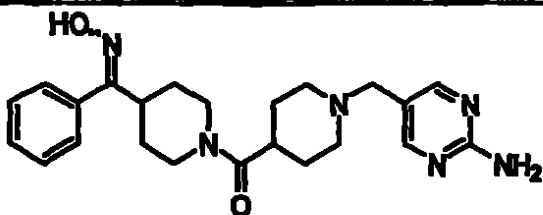
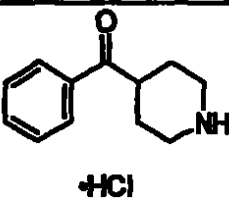
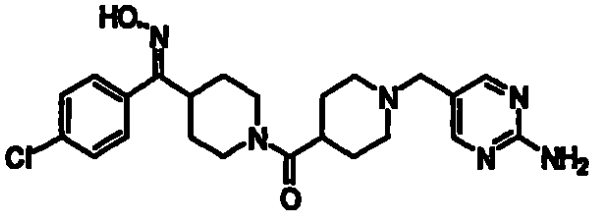
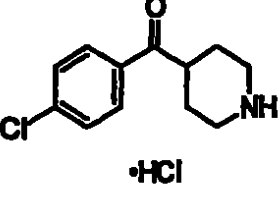
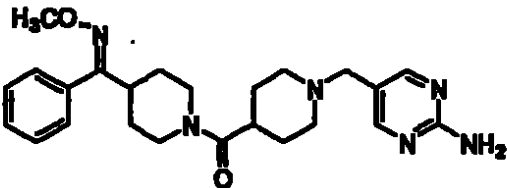
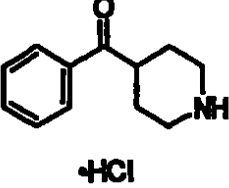
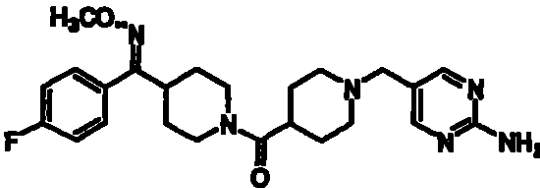
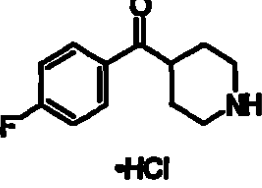
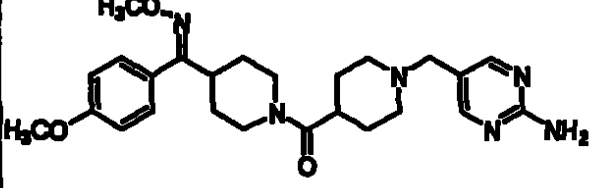
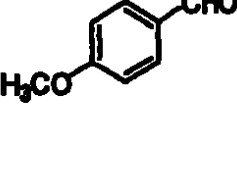
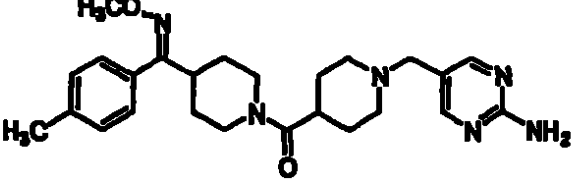
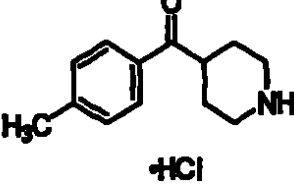
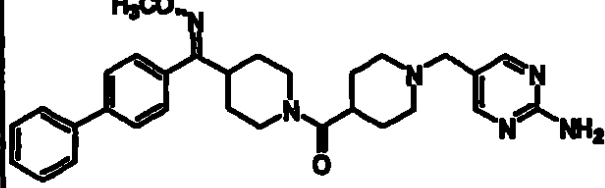
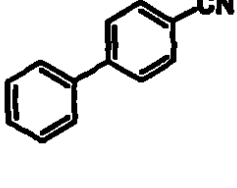
377		456
378		452
379		427

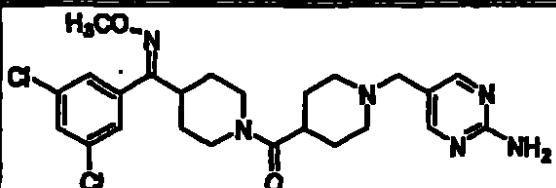
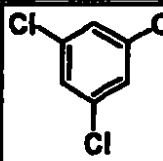
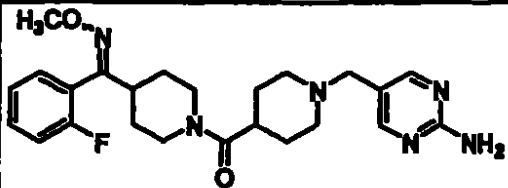
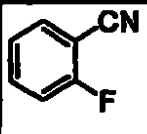
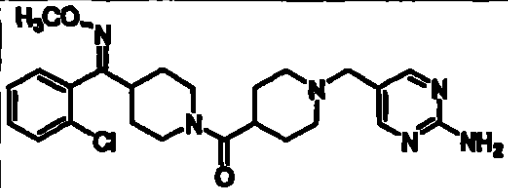
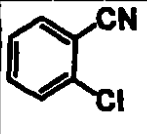
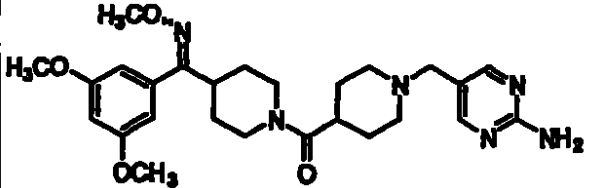
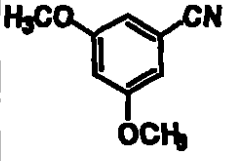
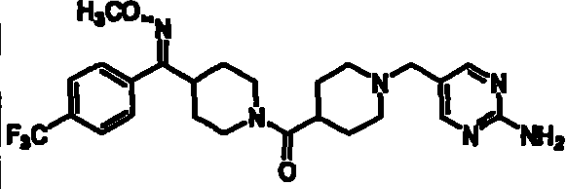
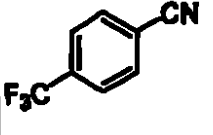
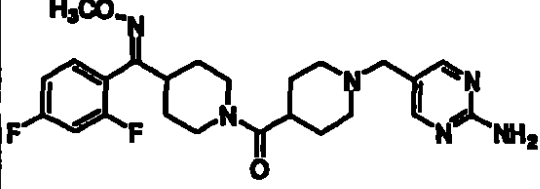
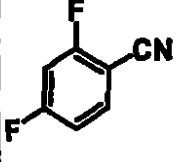
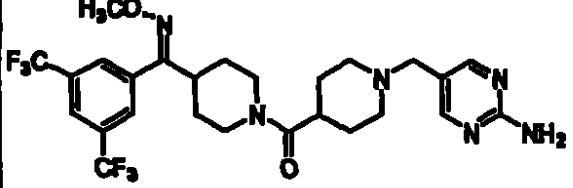
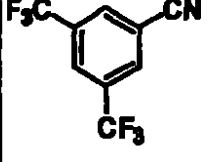
92

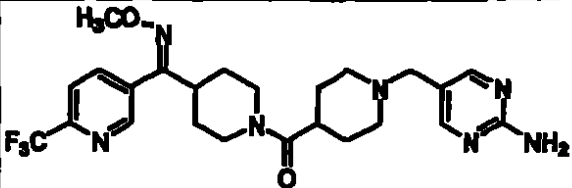
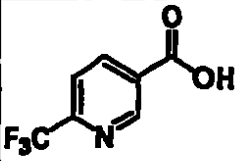
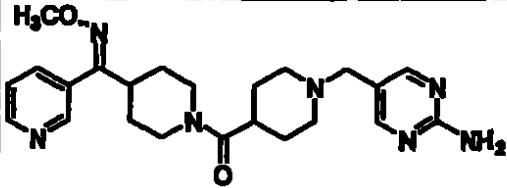
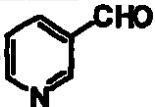
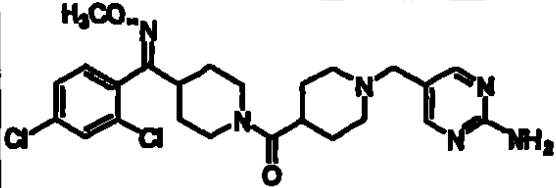
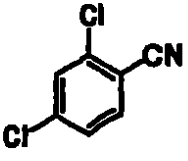
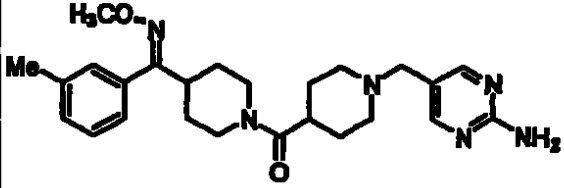
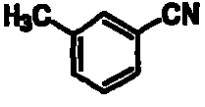
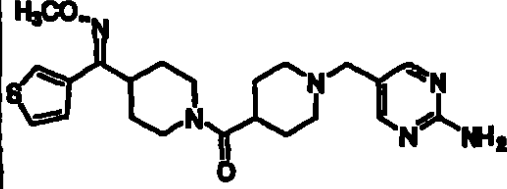
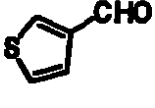
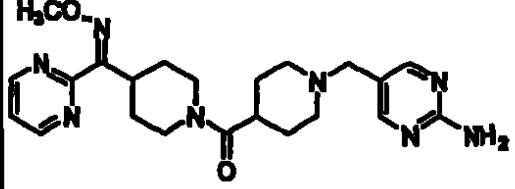
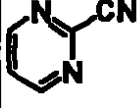
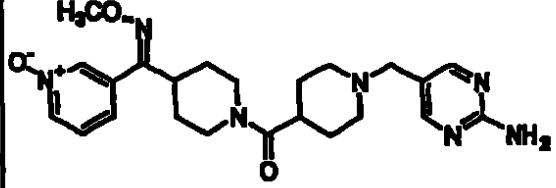
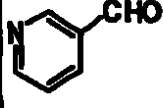
- 111 -

If one were to follow procedures similar to those described in the examples above, the compounds in the "Structure" column of Table 3 would be obtained using the starting material listed in Table 3. Each compound in Table 3 is a mixture of oxime isomers, as represented by the ~ bond between the oxime nitrogen and the
5 OH or OCH₃ moiety. In Table 3 "CMPD" stands for "Compound".

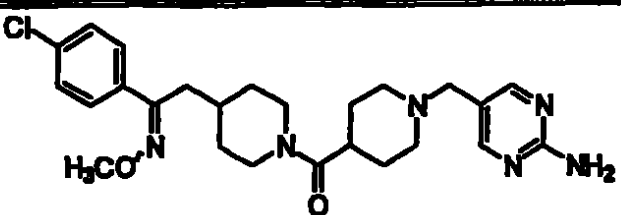
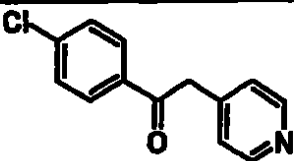
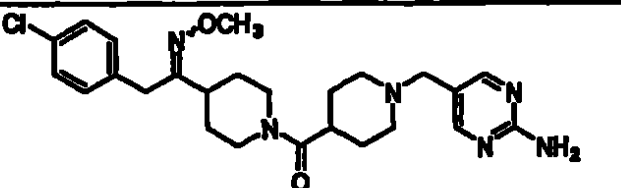
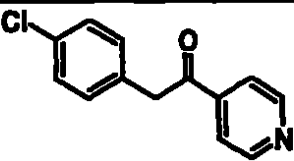
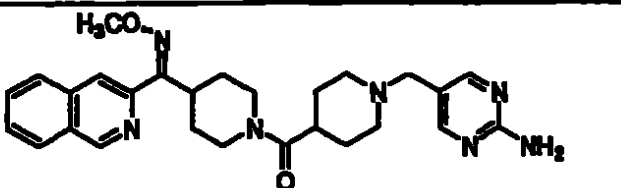
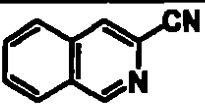
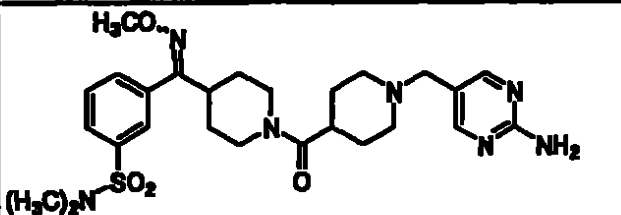
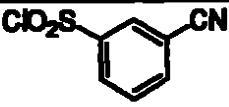
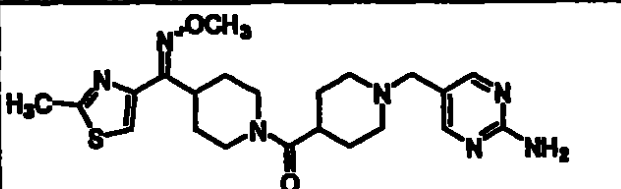
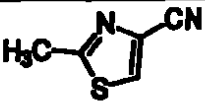
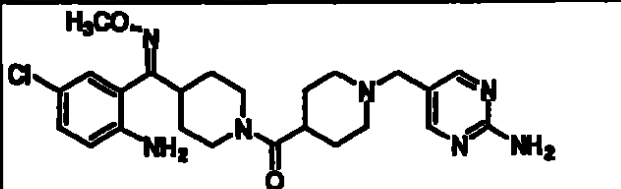
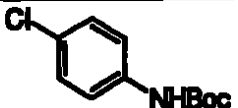
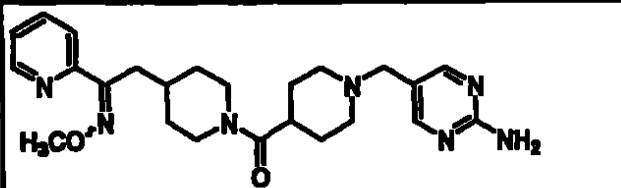
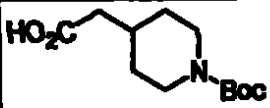
TABLE 3

COMPD	Structure	Starting Material
380		 +HCl
381		 +HCl
382		 +HCl
383		 +HCl
384		
385		 +HCl
386		

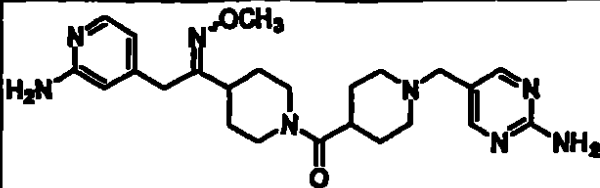
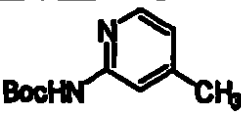
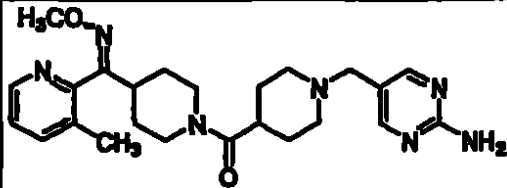
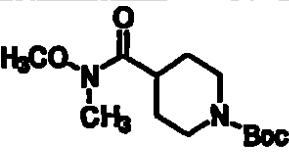
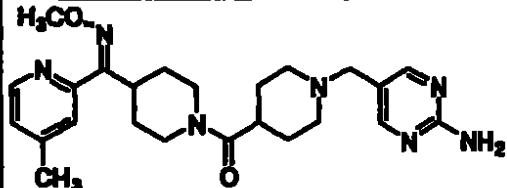
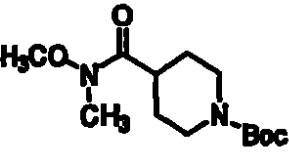
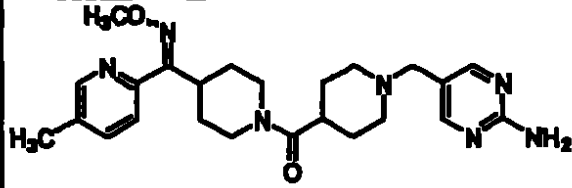
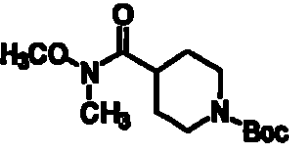
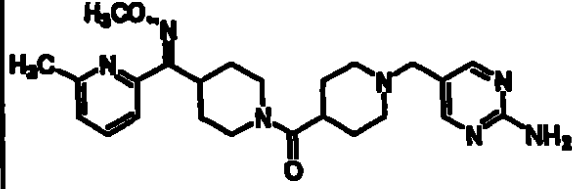
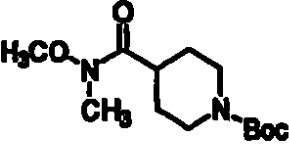
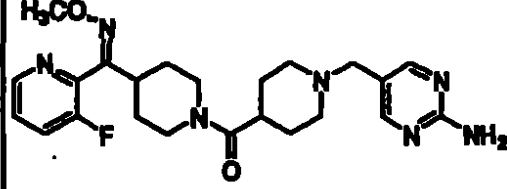
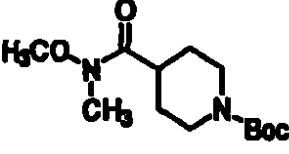
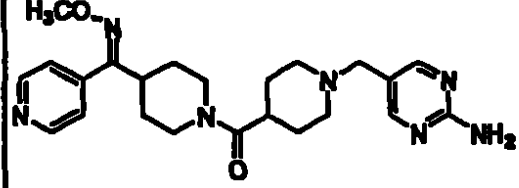
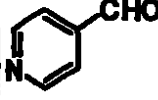
COMPD	Structure	Starting Material
387		
388		
389		
390		
391		
392		
393		

COMPD	Structure	Starting Material
394		
395		
396		
397		
398		
399		
400		

96

CMPD	Structure	Starting Material
401		
402		
403		
404		
405		
406		
407		

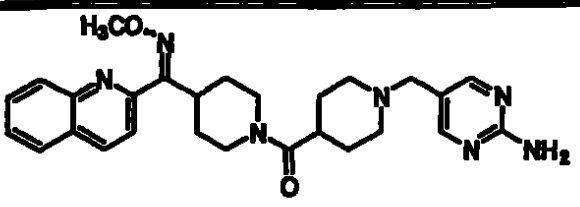
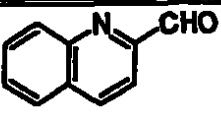
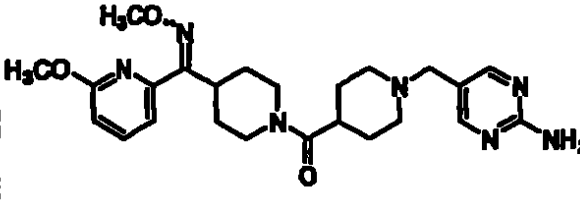
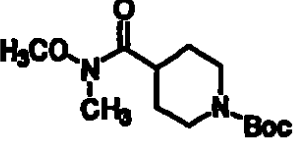
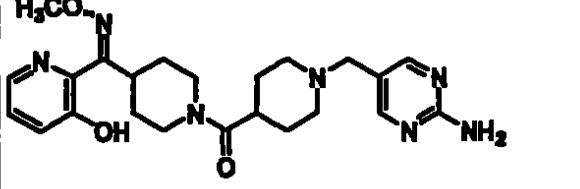
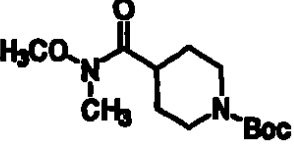
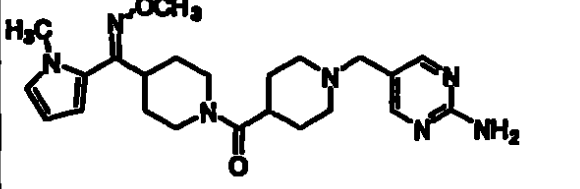
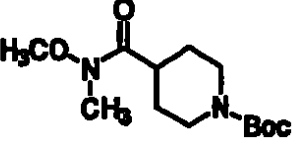
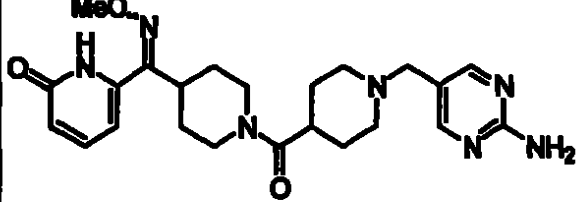
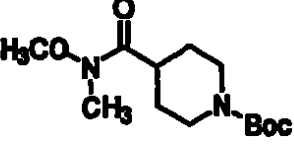
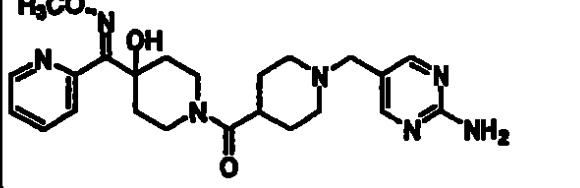
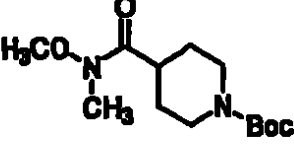
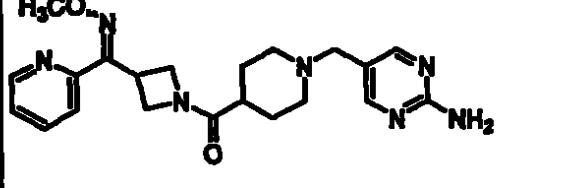
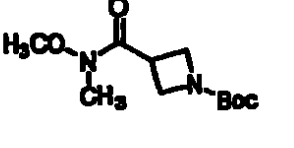
100

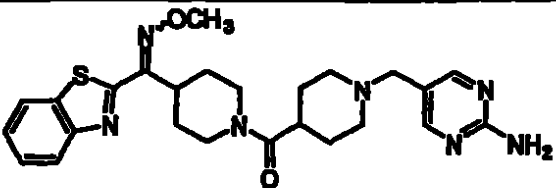
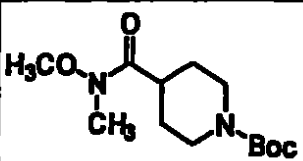
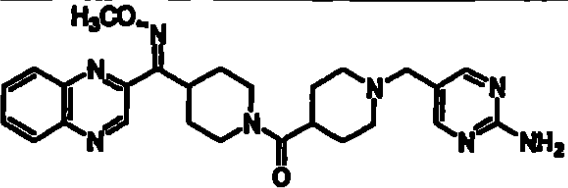
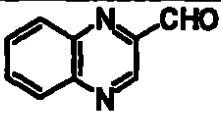
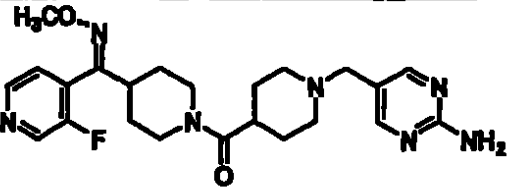
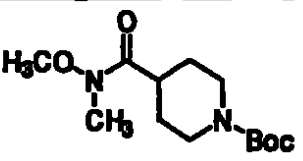
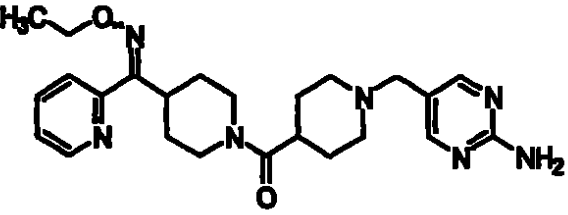
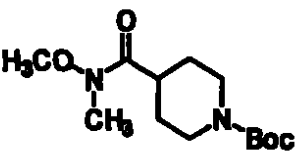
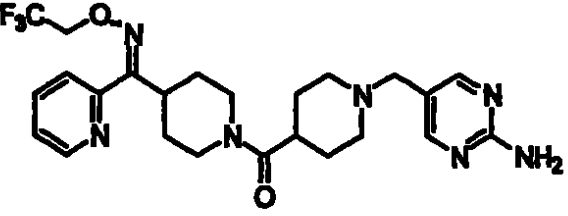
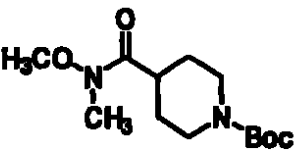
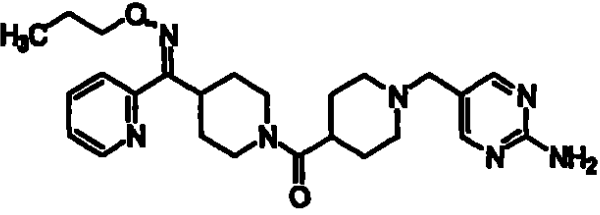
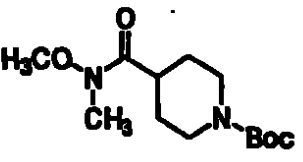
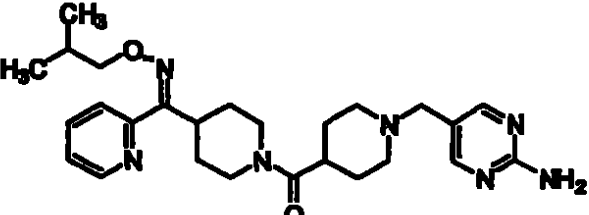
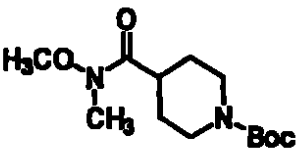
CMPD	Structure	Starting Material
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		

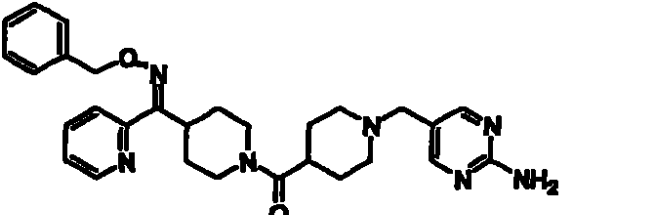
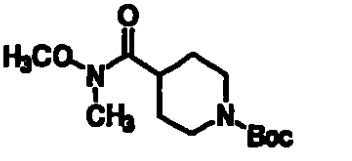
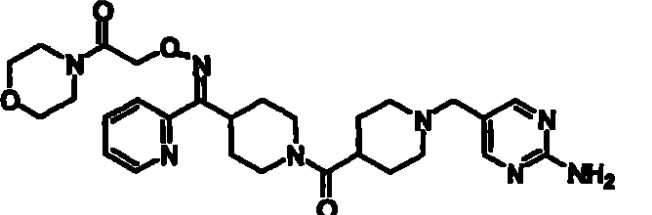
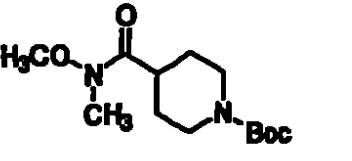
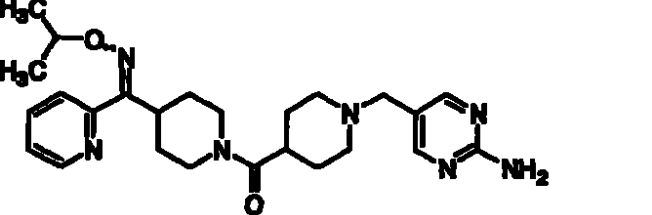
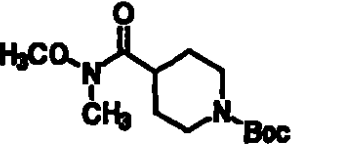
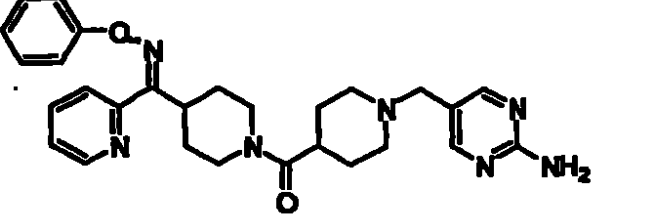
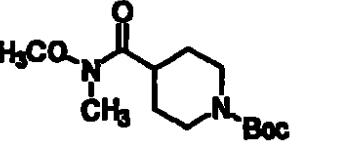
97

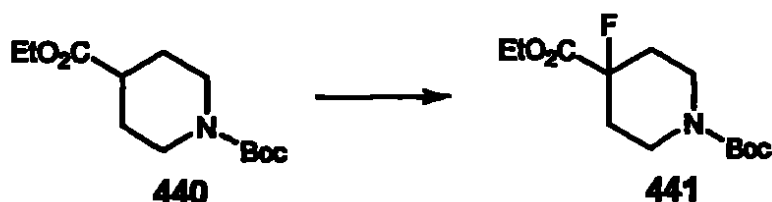
COMPD	Structure	Starting Material
415		
416		
417		
418		
419		
420		
421		

101

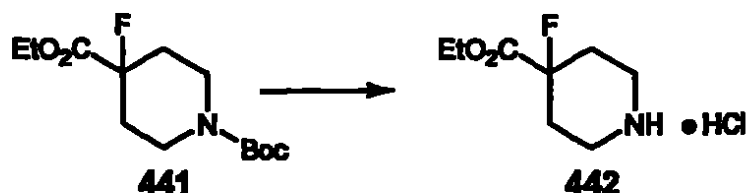
COMPD	Structure	Starting Material
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		

COMPD	Structure	Starting Material
429		
430		
431		
432		
433		
434		
435		

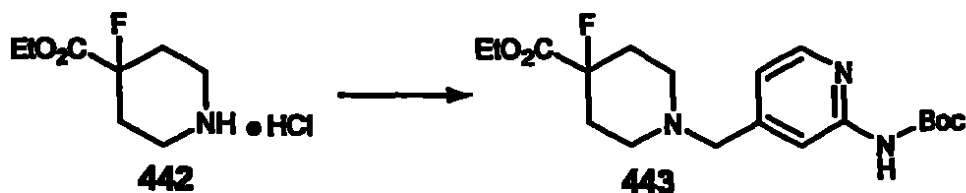
CMPD	Structure	Starting Material
436		
437		
438		
439		

Example 31**Step 1**

- 5 To a solution of LDA (233 mL, 2.0 M in THF/heptane/ethylbenzene, 0.466 mol) in THF (300mL) at 0 °C was added, dropwise over 1.0 h, a solution of compound 440 (100g, 0.389 mol) in THF (~ 400 mL). The red-orange solution was stirred at 0 °C for 30 min, and then transferred by cannula to a pre-cooled (0 °C) solution of N-fluorobenzenesulfonimide (153 g, 0.485 mol) in dry THF (~ 600 mL). The reaction
- 10 mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and then at rt for 18 h. The total solvent volume was reduced to approximately one third, and EtOAc (~ 1L) was added. The solution was washed successively with water, 0.1 N aq. HCl, saturated aq. NaHCO₃, and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield a crude liquid. Separation by flash chromatography (6:1
- 15 hexanes-EtOAc) gave compound 441 (93.5 g, 87%).

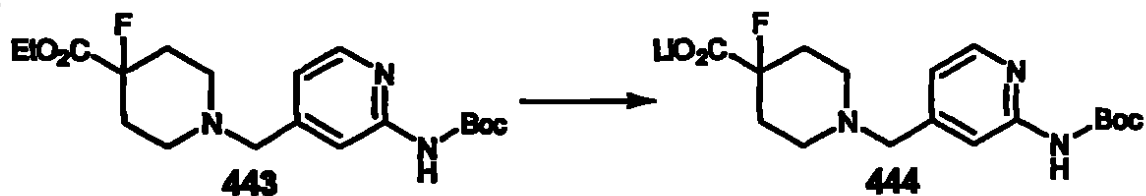
Step 2

- 20 In a manner similar to that described in Example 6, Step 4, compound 441 was converted to compound 442.

Step 3

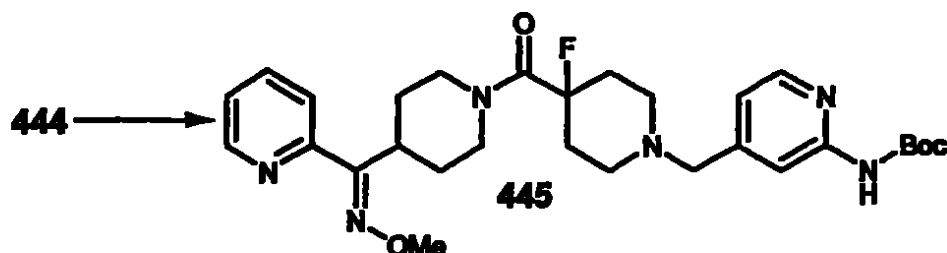
- 122 -

In a manner similar to that described in Example 1, Step 4, compound 442 was converted to compound 443.

Step 4

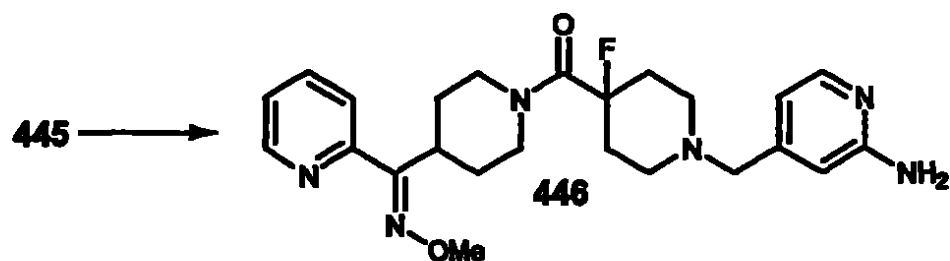
In a manner similar to that described in Example 1, Step 5, compound 443 was converted to compound 444.

10

Step 5

In a manner similar to that described in Example 6, Step 5, compound 5 was converted to compound 445.

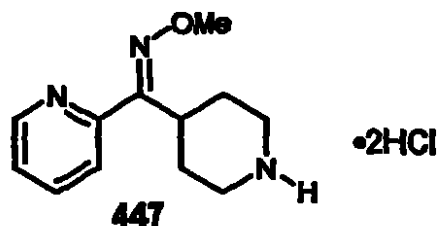
15

Step 6

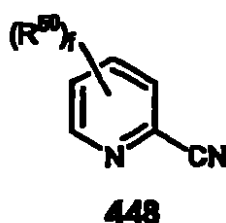
In a manner similar to that described in Example 6, Step 6, compound 445 was converted to compound 446.

20

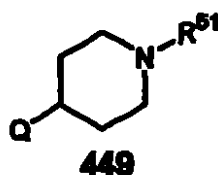
In the above examples, the compound 4-[(E)-(methoxyimino)-2-pyridinylmethyl]piperidine dihydrochloride:



- 5 can be used to prepare the compounds of this invention, for example, see Examples 6 and 28. Preferably, Compound 447 is prepared from a compound of formula:



and from a compound of Formula 449:

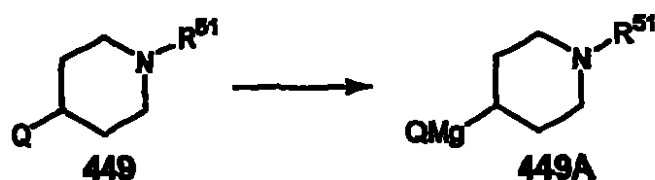


10

R^{50} is an alkyl or aryl group, f is 0 to 4, R^{51} is an alkyl group, and Q is a halo group, wherein said alkyl, aryl, and halo groups are as defined above.

Compound 447 can be prepared from 448 and 449 by:

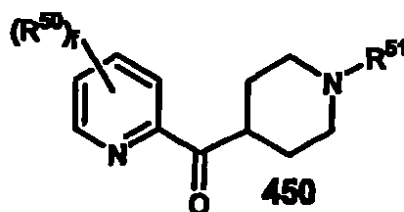
- 15 (a) converting the compound of formula 449 into its Grignard form (449A):



- 20 (b) reacting the compound of formula 448 with the compound of formula 449A to obtain a compound of formula 450:

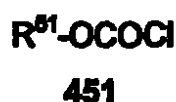
109

- 124 -

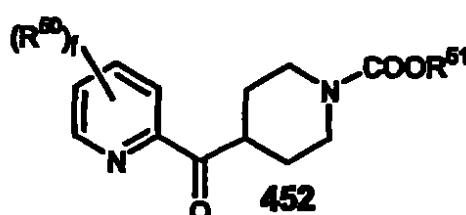


(c) reacting the compound of formula 450 with a suitable alkyl chloroformate of formula 451

5

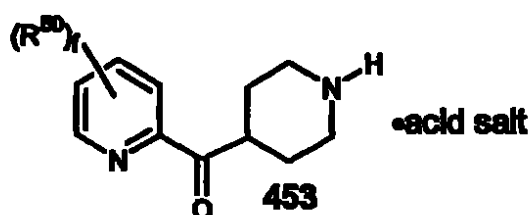


to yield a compound of formula 452:



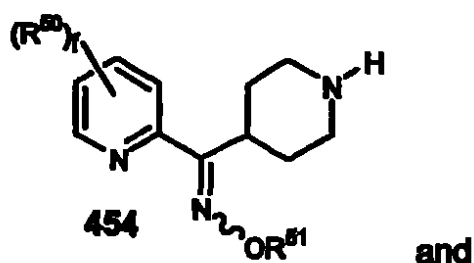
10

(d) forming the salt (formula 453):



(e) reacting the compound of formula 453 with an alkoxyamine ($\text{NH}_2\text{OR}^{51}$) or its hydrochloride to form an oxime of formula 454:

15



(f) isomerizing the compound of formula 454 by treatment with a strong acid and simultaneously converting to the desired acid salt of Formula 454 with an enriched E isomer, wherein the E isomer predominates over the Z-isomer by at

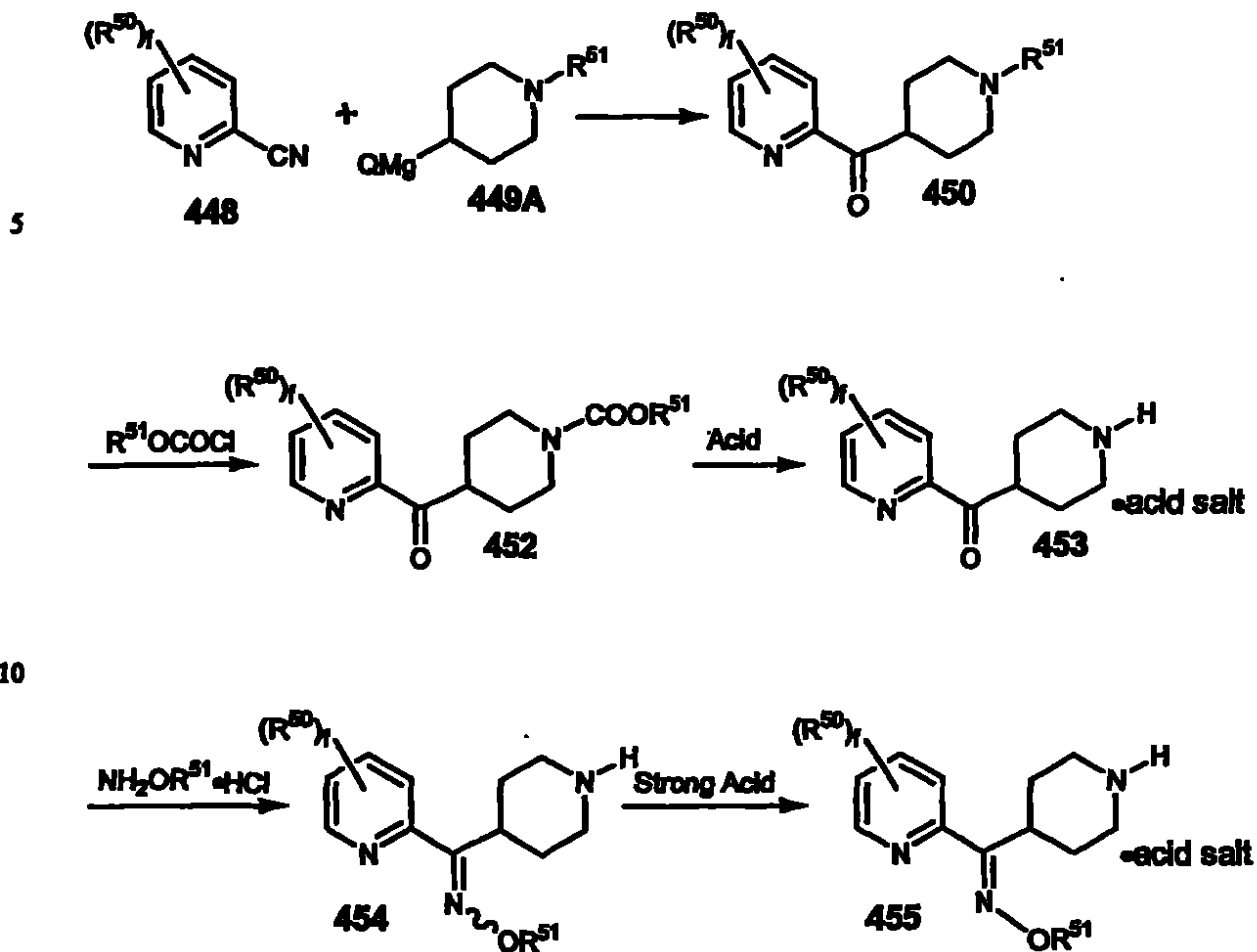
20

101

- 125 -

least a 90:10 ratio. When $f=0$, R^{51} is methyl, and the acid used for isomerization is HCl in the compound of formula 454, the final product is the compound of formula 447.

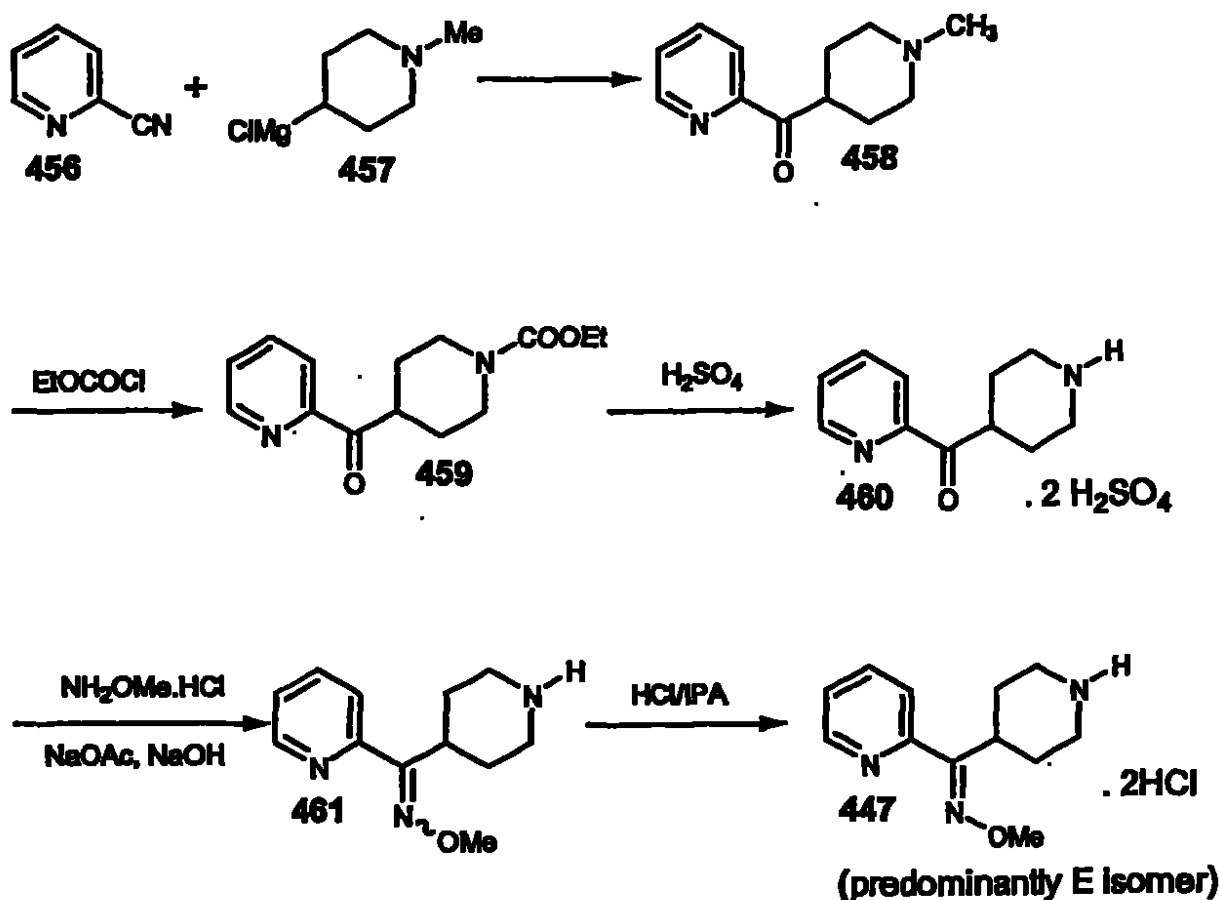
This preparation can be represented as follows:



105

- 126 -

Following the above process the Compound 447 can be prepared as follows:



The conversion of compound 461 to 447 predominantly yields the E-isomer of compound 447 in high stereochemical purity and high yields. Isomerization of a mixture of phenyl compounds by acid catalysis is discussed by T. Zsuzsanna *et al*, *Hung.Magy.Km.Foly.*, 74(3) (1968), 116-119.

The above process starts with Compound 449. In step 1, a 4-halo-1-alkylpiperidine (or a 4-halo-1-arylpiperidine) is converted to its Grignard analog (449A) by reacting with magnesium. The reaction is performed generally at temperatures of about -10°C to reflux. Generally a hydrocarbon solvent such as, for example, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene and the like, or mixture of hydrocarbons listed above with an ether, such as, for example, a $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ alkyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,2-diethoxyethane, diglyme, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran and the like are suitable for this reaction. The solution is cooled to around -10°C to about 10°C and then reacted with a suitable 2-cyanopyridine (448), for about 10-120 minutes. Examples of suitable 2-cyanopyridines are 2-cyanopyridine, 4-methyl-2-

cyanopyridine, 4-ethyl-2-cyanopyridine, 4-phenyl-2-cyanopyridine, and the like. Preferred are 2-cyanopyridine and 4-methyl-2-cyanopyridine. The Grignard compound is used generally in about 1-4 molar equivalents with respect to the compound of formula 448, preferably in about 1-3 molar equivalents and typically in about 1.5-2.5 molar equivalents. The product of formula 450 may be isolated by procedures well known in the art, such as, for example, treatment with an acid (e.g. HCl); preferably in a suitable solvent (e.g., tetrahydrofuran or ethyl acetate).

The product of Formula 450 may then be reacted with an alkyl chloroformate in the next step. Suitable alkyl chloroformates are, for example, methyl chloroformate, ethyl chloroformate, propyl chloroformate, and the like, with the preferred being methyl chloroformate or ethyl chloroformate. Generally a hydrocarbon solvent such as, for example, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene and the like, or mixture of a hydrocarbons listed above with an ether such as, for example, a C₅-C₁₂ alkyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,2-diethoxyethane, diglyme, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran and the like is suitable for this reaction. The reaction is generally performed at about 25-100°C, preferably about 40-90°C and typically about 50-80°C, for about 1-5 hours. After the reaction, generally the generated acid is washed off and the product of formula 452 may be isolated by organic solvent extraction.

The compound of Formula 452 may then be converted into its acid salt by treatment with an acid such as, for example, sulfuric acid, hydrochloric acid, trifluoroacetic acid and the like, generally in a solvent at temperatures between ambient and reflux of the solvent. Suitable solvents include hydrocarbons such as, for example, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene and the like. There being two nitrogen atoms in the compound of Formula 452, the salt generally has 2 moles of acid to a mole of compound 452.

The compound of formula 453 may then be converted to an alkyloxime of formula 454 by reacting it with an alkoxyamine (or its hydrochloride), usually in aqueous solution form. Suitable alkoxyamines are, for example, methoxyamine, ethoxyamine and the like. Methoxyamine is preferred. The alkoxyamine (or its hydrochloride) is employed generally in about 1 to about 4 molar equivalents, preferably in about 1 to about 3 molar equivalents, and typically in about 1 to about 2 molar equivalents. Generally, the reaction is catalyzed by a weak acid such as, for example, acetic acid; formic acid and the like, or mixtures thereof. A cosolvent such

as, for example, methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol and the like, or mixtures thereof may be added. The product of formula 454, after work-up, is a mixture of the Z- and the E-isomers, whose ratio may be analyzed for its stereochemical make-up, using techniques well known in the art such as, for example, HPLC.

5 Treating the compound of formula 454 with a strong acid under the reaction conditions described below isomerizes the mixture of the Z and the E-isomers into predominantly the E-isomer. Generally, the compound of formula 454 may be dissolved in a solvent such as, for example, ethanol, methanol, isopropanol, n-butanol and the like, ether such as methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran and the like,
10 hydrocarbon such as, for example, heptane, hexane, toluene and the like, nitrile such as, for example, acetonitrile, benzonitrile and the like, or mixtures of such solvents. The dissolved compound is then treated with a strong acid such as, for example, HCl, HBr, H₂SO₄ and the like, at temperatures in the range of 20 to 100°C for about 1-20 hours. The acid is employed generally in about 1 to about 8 molar equivalents,
15 preferably in about 1 to about 6 molar equivalents, and typically in about 2 to about 4 molar equivalents. Work-up typically forms predominantly the acid salt of the E-isomer of the compound of formula 454, which is in fact the compound of formula 447 when R⁵¹ = methyl, n=0 and the acid salt is HCl in 454.

The products of the various steps in the process described above may be
20 isolated and purified by conventional techniques such as, for example, filtration, recrystallization, solvent extraction, distillation, precipitation, sublimation and the like, as is well known to those skilled in the art. The products may be analyzed and/or checked for purity by conventional methods such as, for example, thin layer chromatography, NMR, HPLC, melting point, mass spectral analysis, elemental
25 analysis and the like, well known to those skilled in the art.

H₂ Receptor Binding Assay

The source of the H₂ receptors in this experiment was guinea pig brain. The animals weighed 400-600 g. The brain tissue was homogenized with a solution of 50
30 mM Tris, pH 7.5. The final concentration of tissue in the homogenization buffer was 10% w/v. The homogenates were centrifuged at 1,000 x g for 10 min. In order to remove clumps of tissue and debris. The resulting supernatants were then centrifuged at 50,000 x g for 20 min. In order to sediment the membranes, which were

- 129 -

next washed three times in homogenization buffer (50,000 x g for 20 min. each). The membranes were frozen and stored at -70°C until needed.

All compounds to be tested were dissolved in DMSO and then diluted into the binding buffer (50 mM Tris, pH 7.5) such that the final concentration was 2µg/ml with 0.1% DMSO. Membranes were then added (400 µg of protein) to the reaction tubes. The reaction was started by the addition of 3 nM [³H]R-α-methyl histamine (8.8 Ci/mmol) or 3 nM [³H]N^α-methyl histamine (80 Ci/mmol) and continued under incubation at 30°C for 30 min. Bound ligand was separated from unbound ligand by filtration, and the amount of radioactive ligand bound to the membranes was quantitated by liquid scintillation spectrometry. All incubations were performed in duplicate and the standard error was always less than 10%. Compounds that inhibited more than 70% of the specific binding of radioactive ligand to the receptor were serially diluted to determine a K_i (nM).

Compounds 23, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 75, 76, 83, 88, 92, 99, 104, 110, 117, 128, 200, 201, 203-215, 217-241, 244-246, 246A, 247-253, 253A, 254-273, 275, 278, 280-282, 287, 296, 301-310, and 312-379 had a K_i within the range of about 0.25 to about 370nM.

Preferred Compounds 23, 30, 31, 32, 33, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 92, 212, 215, 218, 219, 220, 224, 225, 226, 227, 229, 233, 235, 237, 238, 246, 246A, 247, 248, 251, 253, 253A, 268-273, 275, 278-281, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-356, and 358-376 had a K_i within the range of about 0.25 to about 33nM.

Most preferred Compounds 30, 31, 32, 33, 54, 55, 56, 56A, 225, 237, 246A, 253A, 273, 280, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-348, 350-356, 359-372, and 374-376 had a K_i within the range of about 0.25 to about 16nM.

More preferred compound 32 had a K_i of 0.83nM.

More preferred compounds 54, 55, 253A, 287, 320 had a K_i within the range of about 1.05 to about 9.75nM.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art,

107

e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington's
5 Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal
10 administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted,
15 shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type
20 as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve
25 the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 1 mg to about 150 mg, preferably from about 1 mg to about 75 mg, more preferably from about 1 mg to about 50 mg, according to the particular application.

30 The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For

convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

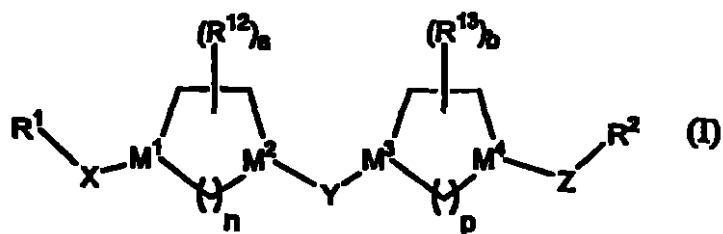
The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 1 mg/day to about 300 mg/day, preferably 1 mg/day to 75 mg/day, in two to four divided doses.

The methods of this invention described above using a compound of Formula I also include the use of one or more compounds of Formula I, and the methods of this invention described above using a compound of Formula I in combination with an H_1 receptor antagonist also include the use of one or more compounds of Formula I in combination with one or more H_1 receptor antagonists.

While the present has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

(1) R^1 is selected from:

- (a) aryl;
- (b) heteroaryl;
- (c) heterocycloalkyl
- (d) alkyl;
- (e) cycloalkyl; or
- (f) alkylaryl;

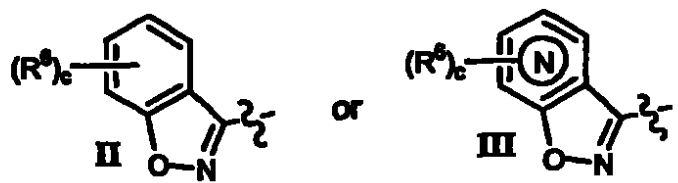
wherein said R^1 groups are optionally substituted with 1 to 4 substituents

independently selected from:

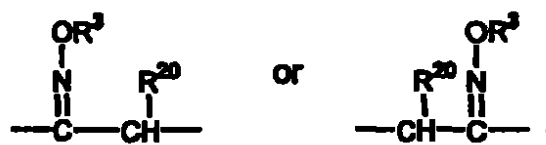
- (1) halogen;
- (2) hydroxyl;
- (3) lower alkoxy;
- (4) $-CF_3$;
- (5) CF_3O- ;
- (6) $-NR^4R^5$;
- (7) phenyl;
- (8) $-NO_2$;
- (9) $-CO_2R^4$;
- (10) $-CON(R^4)_2$ wherein each R^4 is the same or different;
- (11) $-S(O)_mN(R^{20})_2$ wherein each R^{20} is the same or different H or alkyl group, preferably C_1 to C_4 alkyl, most preferably C_1 - C_2 alkyl, and more preferably methyl;
- (12) $-CN$; or

(13) alkyl; or

(2) R^1 and X taken together form a group selected from:



(3) X is selected from: $=C(O)$, $=C(NOR^3)$, $=C(NNR^4R^5)$,



(4) M^1 is carbon;

(5) M^2 is selected from C or N;

(6) M^3 and M^4 are independently selected from C or N;

(7) Y is selected from: is $-CH_2-$, $=C(O)$, $=C(NOR^{20})$ (wherein R^{20} is as

10 defined above), or $=C(S)$;

(8) Z is a $C_1 - C_8$ alkyl group;

(9) R^2 is a five or six-membered heteroaryl ring, said six-membered heteroaryl ring comprising 1 or 2 nitrogen atoms with the remaining ring atoms being carbon, and said five-membered heteroaryl ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from: nitrogen, oxygen, or sulfur with the remaining ring atoms being carbon; said five or six membered heteroaryl rings being optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from: halogen, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy, $-CF_3$, CF_3O- , $-NR^4R^5$, phenyl, $-NO_2$, $-CO_2R^4$, $-CON(R^4)_2$ wherein each R^4 is the same or different, $-CH_2NR^4R^5$, $-(N)C(NR^4R^5)_2$, or $-CN$;

20 (10) R^3 is selected from:

(a) hydrogen;

(b) $C_1 - C_8$ alkyl;

(c) aryl;

(d) heteroaryl;

25 (e) heterocycloalkyl;

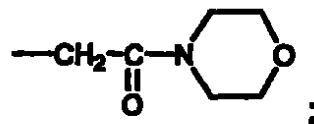
(f) arylalkyl;

(g) $-(CH_2)_n-C(O)N(R^4)_2$ wherein each R^4 is the same or different,

(h) $-(CH_2)_n-C(O)OR^4$; 109

- 134 -

(l) $-(CH_2)_b-C(O)R^{30}$ wherein R^{30} is a heterocycloalkyl group, such as, for example, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl or pyrrolidinyl, including



(j) $-CF_3$; or

(k) $-CH_2CF_3$;

wherein said aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, and the aryl portion of said arylalkyl are optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from: halogen, $-OH$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-N(R^{45})_2$, $-CO_2R^{45}$, or $-C(O)N(R^{45})_2$, wherein each R^{45} is independently selected from: H, alkyl, alkylaryl, or alkylaryl wherein said aryl moiety is substituted with 1 to 3 substituents independently selected from $-CF_3$, $-OH$, halogen, alkyl, $-NO_2$, or $-CN$;

(11) R^4 is selected from: hydrogen, $C_1 - C_8$ alkyl, aryl, alkylaryl, said aryl and alkylaryl groups being optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from: halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-N(R^{45})_2$, $-CO_2R^{45}$, $-C(O)N(R^{45})_2$, or $-CN$; wherein R^{45} is as defined above;

(12) R^5 is selected from: hydrogen, $C_1 - C_8$ alkyl, $-C(O)R^4$, $-C(O)_2R^4$, or $-C(O)N(R^4)_2$ wherein each R^4 is independently selected, and R^4 is as defined above;

(13) or R^4 and R^5 taken together with the nitrogen atom to which they are bound forms a five or six membered heterocycloalkyl ring;

(14) R^6 is selected from: alkyl, aryl, alkylaryl, halogen, hydroxyl, lower alkoxy, $-CF_3$, CF_3O- , $-NR^4R^5$, phenyl, $-NO_2$, $-CO_2R^4$, $-CON(R^4)_2$ wherein each R^4 is the same or different, or $-CN$;

(15) R^{12} is selected from: alkyl, hydroxyl, alkoxy, or fluoro;

(16) R^{13} is selected from: alkyl, hydroxyl, alkoxy, or fluoro;

(17) a is 0 to 2;

(18) b is 0 to 2;

(19) c is 0 to 2;

(20) e is 0 to 5;

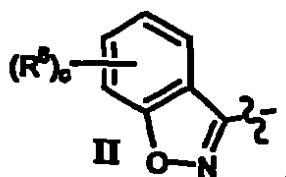
(21) m is 1 or 2;

(22) n is 1, 2 or 3; and

(23) p is 1, 2 or 3, with the proviso that when M³ and M⁴ are both nitrogen, then p is 2 or 3.

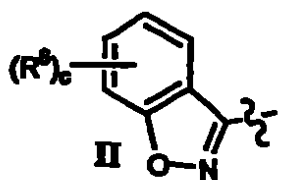
2. The compound of Claim 1 wherein R¹ is selected from:

- 5 (A) aryl;
 (B) substituted aryl, wherein the substituents on said substituted aryl are selected from: (1) halo; or (2) alkyl; or (3) substituted alkyl;
 (C) heteroaryl;
 (D) substituted heteroaryl; or
 10 (E) when R¹ is taken together with X, then the moiety is



3. The compound of Claim 2 wherein R¹ is selected from:

- 15 (A) phenyl;
 (B) substituted phenyl wherein the substituents on said substituted phenyl are selected from: (1) halo; (2) alkyl; (3) alkyl substituted with halo;
 (C) heteroaryl selected from: pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, thiazolyl or pyridyl N-Oxide;
 (D) alkyl substituted thiazolyl; or
 20 (E) when R¹ is taken together with X, then the moiety is



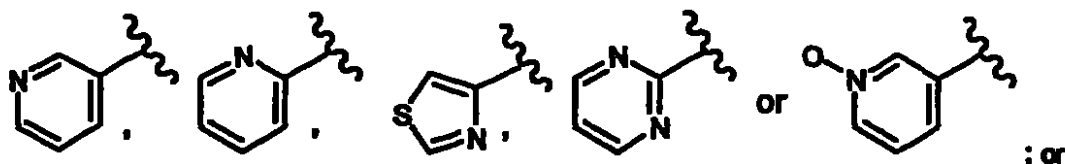
wherein c is 0 or 1, and when c is 1 then R⁶ is halo.

4. The compound of Claim 3 wherein R¹ is selected from:

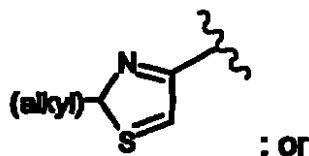
- 25 (A) phenyl;
 (B) substituted phenyl, wherein the substituents on said substituted phenyl are independently selected from: chloro, fluoro or trifluoromethyl;
 (C) heteroaryl selected from:

(10

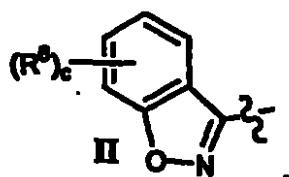
- 136 -



(D) substituted heteroaryl of the formula:



(E) when R^1 is taken together with X, then the moiety is



wherein c is 0 or 1, and when c is 1 then R^c is fluoro.

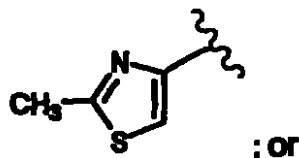
5. The compound of Claim 1 wherein R^1 is selected from:

(A) phenyl;

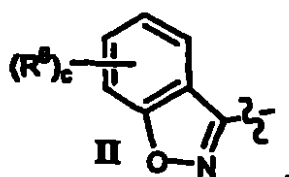
(B) substituted phenyl, wherein the substituents on said substituted phenyl are independently selected from: chloro, fluoro or trifluoromethyl;

(C) pyridyl; or

(D) substituted heteroaryl of the formula:



(E) when R^1 is taken together with X, then the moiety is



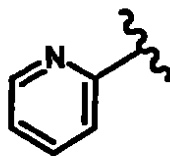
wherein c is 0 or 1, and when c is 1 then R^c is fluoro.

6. The compound of Claim 5 wherein R^1 is pyridyl.

107

- 137 -

7. The compound of Claim 6 wherein R¹ is



8. The compound of Claim 1 wherein X is =C(NOR³), and R³ is selected from H or alkyl.

9. The compound of Claim 8 wherein R³ is selected from H, methyl or ethyl.

10. The compound of Claim 9 wherein R³ is methyl.

11. The compound of claim 1 wherein: (1) M² is nitrogen; and (2) M³ and M⁴ are selected such that: (a) one is carbon and the other is nitrogen, or (b) both are nitrogen.

12. The compound of Claim 11 wherein:
 M³ is carbon, and M⁴ is nitrogen;
 n is 2;
 a is 0 or 1;
 b is 0 or 1;
 c is 0 or 1, and when c is 1 then R⁶ is halo;
 e is 1 to 5; and
 p is 2.
 Y is =C(O); and
 Z is C₁ to C₃ alkyl.

13. The compound of Claim 1 wherein Z is



()

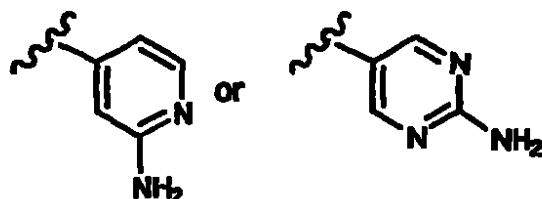
14. The compound of Claim 1 wherein R^2 is a six membered heteroaryl ring.

15. The compound of Claim 14 wherein R^2 is selected from pyridyl, pyridyl substituted with $-NR^4R^5$, pyrimidinyl, or pyrimidinyl substituted with $-NR^4R^5$.

5

16. The compound of Claim 15 wherein R^2 is pyridyl substituted with $-NH_2$, or pyrimidinyl substituted with $-NH_2$.

17. The compound of Claim 16 wherein R^2 is



10

18. The compound of Claim 1 wherein R^4 is H or lower alkyl; R^5 is H, C_1 to C_6 alkyl, or $-C(O)R^4$; R^{12} is alkyl, hydroxy or fluoro; and R^{13} is alkyl, hydroxy or fluoro.

15

19. The compound of Claim 18 wherein R^4 is H or methyl; R^5 is H or methyl; R^{12} is hydroxy or fluoro; and R^{13} is hydroxy or fluoro.

20. The compound of Claim 1 wherein:

(1) R^1 is selected from:

20

(A) aryl;

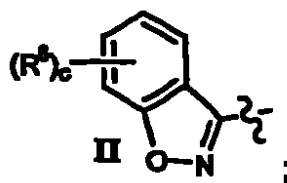
(B) substituted aryl, wherein the substituents on said substituted aryl are selected from: (1) halo; or (2) alkyl; or (3) substituted alkyl;

(C) heteroaryl; or

(D) substituted heteroaryl; or

25

(E) when R^1 is taken together with X, then the moiety is



(2) X is $=C(NOR^3)$;

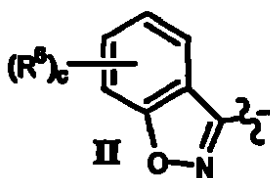
108

- 139 -

- (3) R^3 is selected from H or alkyl;
 (4) M^2 is nitrogen;
 (5) Y is $=C(O)$;
 (6) M^3 and M^4 are selected such that (1) one is carbon and the other is
 5 nitrogen, or (2) both are nitrogen;
 (7) Z is C_1 to C_3 alkyl; and
 (8) R^2 is a six membered heteroaryl ring.

21. The compound of Claim 16 wherein:

- 10 (1) R^1 is selected from:
 (A) phenyl;
 (B) substituted phenyl wherein the substituents on said substituted phenyl are selected from: (1) halo; (2) alkyl; (3) alkyl substituted with halo;
 (C) heteroaryl selected from: pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, thiazolyl or
 15 pyridyl N-Oxide; or
 (D) alkyl substituted thiazolyl; or
 (E) when R^1 is taken together with X, then the moiety is



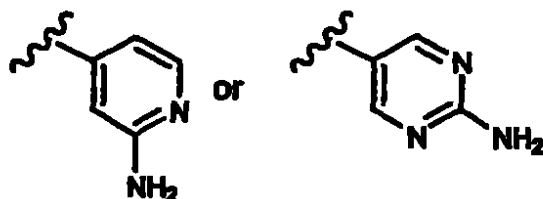
wherein c is 0 or 1, and when c is 1 then R^6 is halo;

- 20 (2) R^3 is selected from H, methyl or ethyl;
 (3) n is 2,
 (4) a is 0 or 1,
 (5) b is 0 or 1,
 (6) c is 0 or 1 and when c is 1 then R^6 is halo,
 25 (7) e is 1 to 5,
 (8) p is 2,
 (9) R^4 is H or lower alkyl,
 (10) R^5 is H, C_1 to C_6 alkyl, or $-C(O)R^4$;
 (11) R^{12} is alkyl, hydroxy or fluoro, and
 30 (12) R^{13} is alkyl, hydroxy or fluoro.

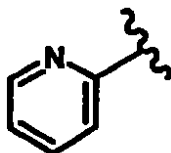
112

- 140 -

22. The compound of Claim 21 wherein R² is



R¹ is

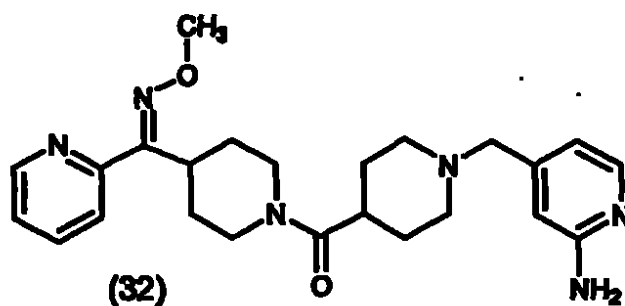


M² is nitrogen, M³ is carbon, and M⁴ is nitrogen.

23. The compound of Claim 1 selected from: Compound 23, 30, 31, 32, 33,
 41, 44, 45, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 65, 75, 76, 80, 82, 83, 88, 92, 99, 104,
 105, 110, 111, 117, 121, 123, 127, 128, 200-241, 244-273, 275, 278-282, 287, 296,
 301-439, or 446.

24. The compound of Claim 1 selected from: Compound 32, 54, 55, 253A,
 287 or 320.

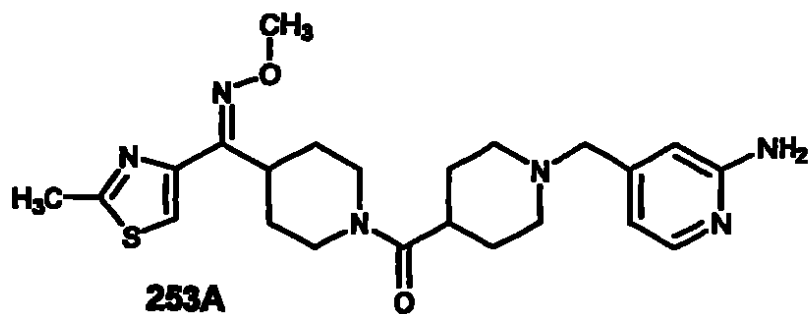
25. The compound of Claim 1 having the formula:



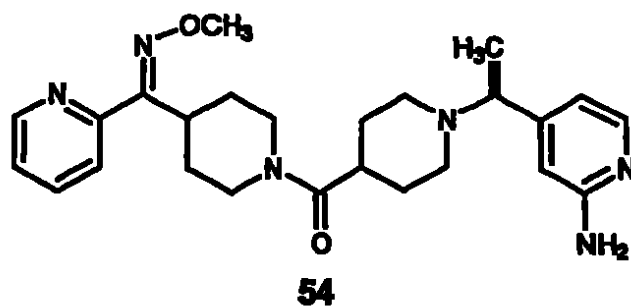
109

- 141 -

26. The compound of Claim 1 having the formula:

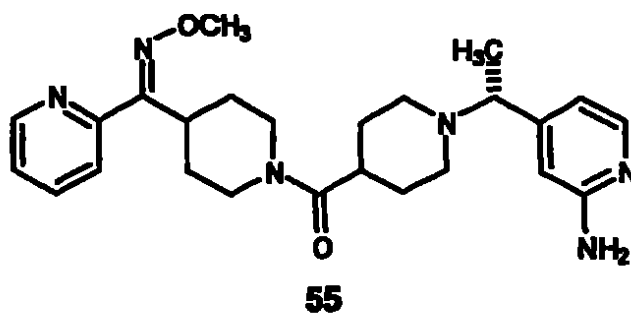


27. The compound of Claim 1 having the formula:



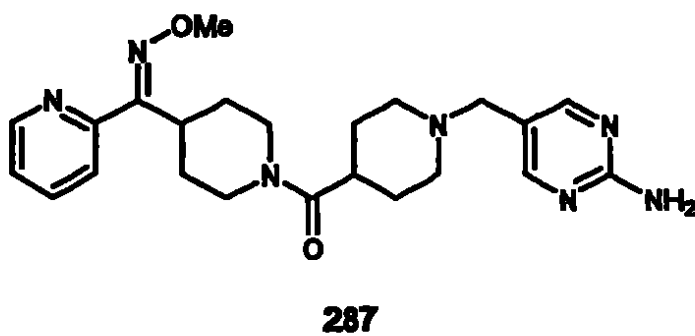
5

28. The compound of Claim 1 having the formula:



10

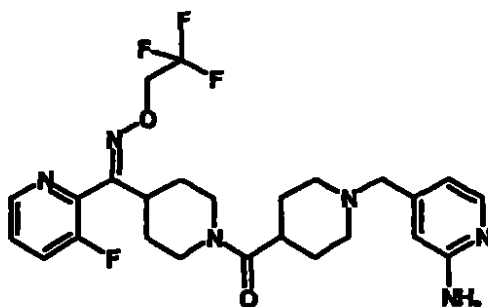
29. The compound of Claim 1 having the formula:



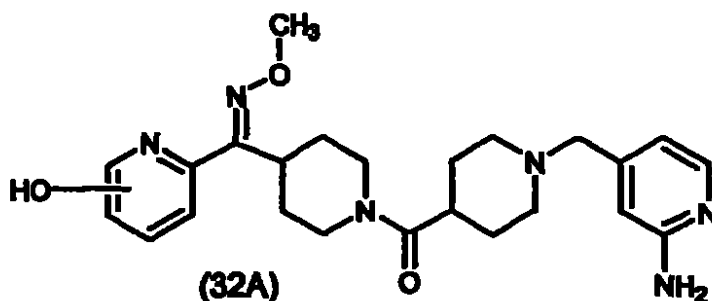
113

- 142 -

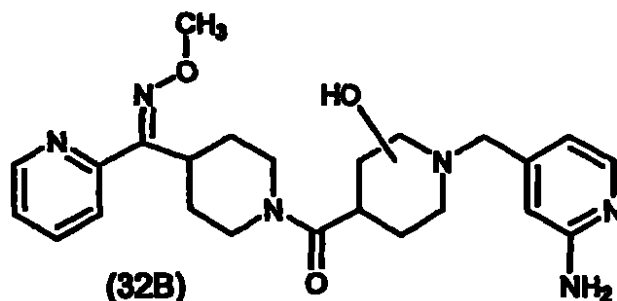
30. The compound of Claim 1 having the formula:



31. The compound of Claim 1 having the formula:



32. The compound of Claim 1 having the formula:



33. A pharmaceutical composition comprising: (a) an effective amount of a compound of any of Claims 1 to 32 and a pharmaceutically effective carrier; or (b) an effective amount of a compound of any of Claims 1 to 32, and an effective amount of H₁ receptor antagonist, and a pharmaceutically effective carrier.

34. A use of a compound of any of claims 1 to 32 for the manufacture of a medicament for treating: allergy, allergy-induced airway responses, congestion, cardiovascular disease, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract, obesity, sleeping disorders, disturbances of the

central nervous system, attention deficit hyperactivity disorder, hypo and hyperactivity of the central nervous system, Alzheimer's disease, schizophrenia, and migraine.

5 35. The use of Claim 34 wherein allergy-induced airway responses are treated.

36. The method of Claim 34 wherein allergy or nasal congestion is treated.

10 37. The use of a compound of any of Claims 1 to 32 and the use of an H₁ receptor antagonist for the manufacture of a medicament for treating: allergy, allergy-induced airway responses, and congestion.

15 38. The use of Claim 37 wherein said H₁ receptor antagonist is selected from: astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratadine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, medizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast, pyrilamine, promethazine, terfenadine, tripeleminamine, temelastine, trimeprazine or
20 triprolidine.

39. The use of Claim 38 wherein said H₁ receptor antagonist is selected from: loratadine, descarboethoxyloratadine, fexofenadine or cetirizine.

25 40. The use of Claim 39 wherein said H₁ receptor antagonist is selected from: loratadine or descarboethoxyloratadine.

30

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre
"NUEVOS COMPUESTOS NO-IMIDAZOL"

Solicitada por:
SCHERING CORPORATION, residente en 2000
Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey
07033-0530, E. U. DE NORTEAMERICA.

207389
CRF

- (a) arilo;
- (b) heteroarilo;
- (c) heterocicloalquilo;
- (d) alquilo;
- (e) cicloalquilo; o
- (f) alquilarilo;

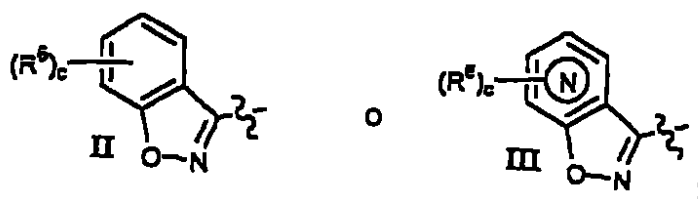
donde dichos grupos R^1 están opcionalmente substituidos con 1 a 4 substituyentes seleccionados de:

- (1) halógeno (por ejemplo, Br, F, o Cl, preferiblemente F o Cl);
- (2) hidroxilo (es decir, -OH)
- (3) alcoxi inferior (por ejemplo, alcoxi C_1 a C_5 , preferiblemente alcoxi de C_1 a C_4 , más preferiblemente alcoxi C_1 a C_2 , y más preferiblemente metoxi);

- (4) $-CF_3$;
- (5) CF_3O- ;
- (6) $-NR^4R^5$;
- (7) fenil;
- (8) $-NO_2$;
- (9) $-CO_2R^4$;
- (10) $-CON(R^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente;
- (11) $-S(O)_mN(R^{20})_2$ donde cada R^{20} es igual o diferente H o un grupo alquilo, preferiblemente alquilo C_1 a C_4 , más preferiblemente alquilo C_1-C_2 , y más preferiblemente metilo;

- (12) $-CN$; o
- (13) alquilo; o

- (2) R^1 y X tomados conjuntamente forman un grupo seleccionado de:



(3) X está seleccionado de: $=C(O)$, $=C(NOR^3)$, $=C(NNR^4R^5)$,



(4) M^1 es un carbono;

(5) M^2 está seleccionado de C o N;

(6) M^3 y M^4 están independientemente seleccionados de C o N;

(7) Y está seleccionado de: $-CH_2-$, $=C(O)$, $=C(NOR^{20})$ (donde R^{20} es tal como se ha definido anteriormente), o $=C(S)$;

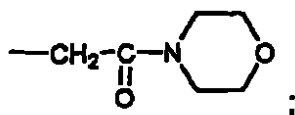
(8) Z es un grupo alquilo $C_1 - C_6$;

(9) R^2 es un anillo heteroarilo de cinco a seis miembros, comprendiendo dicho anillo heteroarilo de 6 miembros 1 o 2 átomos de nitrógeno, siendo el resto de los átomos del anillo carbono, y dicho anillo heteroarilo de cinco miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno, o azufre siendo el resto de los átomos del anillo carbono; estando dichos anillos heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente substituidos con 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi

inferior, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{N})\text{C}(\text{NR}^4\text{R}^5)_2$, o $-\text{CN}$;

(10) R^3 está seleccionado de:

- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_5$;
- (c) arilo;
- (d) heteroarilo;
- (e) heterocicloalquilo;
- (f) arilalquilo (por ejemplo, aril (C_1 a C_4) alquilo, por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w$ arilo donde w es 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1, tal como, por ejemplo $-\text{CH}_2$ fenilo o $-\text{CH}_2$ fenilo sustituido);
- (g) $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente,
- (h) $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;
- (i) $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ donde R^{30} es un grupo heterocicloalquilo, tal como, por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo, incluyendo



- (j) $-\text{CF}_3$;o
- (k) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

donde dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y la porción arilo de dicho arilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre: halógeno (por ejemplo, F o Cl), $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, donde cada R^{45} está independientemente seleccionado de: H, alquilo, alquilarilo, o alquilarilo en el cual

1 (5

dicha porción arilo está substituida con 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados entre $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, halógeno, alquilo, $-\text{NO}_2$, o $-\text{CN}$;

(11) R^4 está seleccionado de: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$, arilo, alquilarilo, estando dichos grupos arilo y alquilarilo opcionalmente substituidos con 1 a 3 substituyentes seleccionados entre: halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, o $-\text{CN}$; donde R^{45} es tal como se ha definido anteriormente;

(12) R^5 está seleccionado de: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^4$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 está independientemente seleccionado y R^4 es tal como se ha definido anteriormente;

(13) o R^4 y R^5 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de cinco o seis miembros (por ejemplo, morfolina);

(14) R^6 está seleccionado de: alquilo, arilo, alquilarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, CF_3O , $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente, o $-\text{CN}$;

(15) R^{12} está seleccionado entre: alquilo, hidroxilo, alcoxi, o flúor;

(16) R^{13} está seleccionado entre: alquilo, hidroxilo, alcoxi, o flúor;

(17) a (subscripto para R^{12}) es 0 a 2;

(18) b (subscripto para R^{13}) es 0 a 2;

(19) c (subscripto para R^6) es 0 a 2;

(20) e es 0 a 5;

(21) m es 1 o 2;

(22) n es 1, 2 o 3; y

(23) p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando M^3 y M^4 son ambos nitrógeno, entonces p es 2 o 3 (es decir, p no es 1 cuando M^3 y M^2 son ambos nitrógeno).

Esta invención provee también una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula I, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Esta invención provee además un método de tratamiento de: alergia, respuesta de las vías respiratorias inducidas por alergia (por ejemplo, vías respiratorias superiores), congestión, (por ejemplo, congestión nasal), hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácido del tracto gastro-intestinal, obesidad, desórdenes del sueño (por ejemplo, hipersomnia, somnolencia, y narcolepsia), trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención ADHD), hipo e hiperactividad del sistema nervioso central (por ejemplo, agitación y depresión), y otros desórdenes del sistema nervioso central (tal como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención provee además un método para tratar: alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención provee además un método para tratar: respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia (por ejemplo, vías respiratorias superiores) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención provee además un método para tratar: congestión (por ejemplo, congestión nasal) que comprende administrar a un paciente que necesita

dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención provee además una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, y una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Esta invención provee además un método para tratar: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia (por ejemplo, vías respiratorias superiores), y congestión (por ejemplo, congestión nasal) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Esta invención provee además un método para tratar: alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Esta invención provee además un método para tratar: respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia (por ejemplo, vías respiratorias superiores) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Esta invención provee además un método de tratamiento de: congestión nasal) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se usa aquí, los términos siguientes tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario:

alquilo- (incluyendo las porciones alquilo de alcoxi y alquilarilo)- representan cadenas de carbono rectas y ramificadas contiene de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente uno a seis átomos de carbono;

alquilarilo- representa un grupo alquilo, tal como el definido anteriormente, unido a un grupo arilo, tal como se define a continuación, donde dicho grupo arilo está ligado al resto de la molécula;

arilo (incluyendo la porción arilo de alquilarilo)- representa un grupo carbocíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono y que tiene por lo menos un anillo aromático (por ejemplo, arilo es un anillo fenilo), con todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del grupo carboxíclicos destinados como posibles puntos de adhesión;

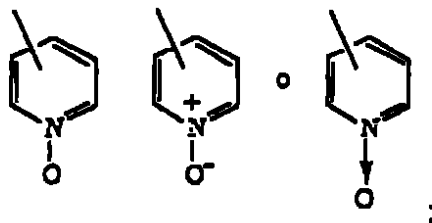
arilalquilo- representa un grupo arilo, tal como el definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, tal como el definido anteriormente, donde dicho grupo alquilo está ligado al resto de la molécula;

cicloalquilo- representa anillos carboxíclicos saturados de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono;

halo (halógeno)- representa flúor, cloro, bromo y yodo;

heteroarilo- representa grupos cíclicos, que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, interrumpiendo dicho heteroátomo una estructura de anillo carboxíclico y teniendo una cantidad suficiente de electrones pi deslocalizados para otorgarles carácter aromático, conteniendo los grupos heterocíclicos aromáticos preferiblemente de 2 a 14 átomos de carbono; entre los ejemplos se incluyen pero no están limitados a isotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo,

triazolo, tiazolilo, tienilo, furanilo (furi), pirrolilo, pirazolilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo (por ejemplo, 2-, 3-, o 4-piridilo). N-óxido de piridilo (por ejemplo, N-óxido de 2-, 3-, o 4-piridilo), triazinilo, pteridinilo, indolilo, (benzopirrolilo), piridopirazinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxolinilo, naftiridinilo, donde dicho N-óxido de piridilo puede estar representado como:

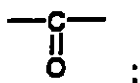


heterocicloalquilo- representa un anillo carboxílico saturado que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono, donde el anillo carboxílico está interrumpido con 1 a 3 grupos hetero seleccionados entre -O-, -S- o -NR⁴⁰- donde R⁴⁰ representa alquilo C₁ a C₆, arilalquilo, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, o -C(O)N(R⁴⁵)₂ (donde R⁴⁵ es tal como se ha definido más arriba, y cada R⁴⁵ está independientemente seleccionados); entre los ejemplos se incluyen pero no están limitados a 2- o 3- tetrahydrofuranilo, 2- o 3- tetrahydrothienilo, 2-, 3- o 4- piperidinilo, 2- o 3-pyrrolidinilo, 2- o 3-piperizinilo, 2- o 4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3,5-trioxanilo, sulfuro de pentametileno, perhidroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, óxido trimetileno, azetidinilo, 1-azacicloheptanilo, 1,3-ditianilo, 1,3,5-trioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-tioxanilo, y 1,3,5-hexahidrotiazinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo;

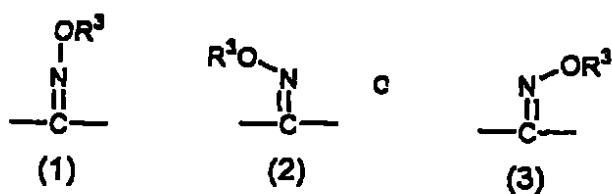
alquilo inferior- representa un grupo alquilo, tal como el definido anteriormente, que comprende 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono;

alcoxi inferior- presenta un grupo alcoxi cuya porción alquilo comprende 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono;

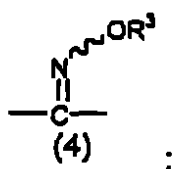
$=C(O)-$ representa



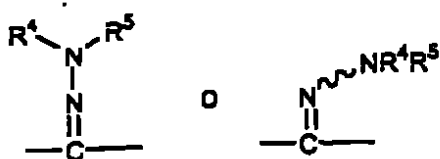
$=C(NOR^3)-$ representa



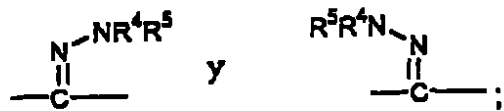
donde (1) representa una mezcla de isómeros de oxima; (2) representa un isómero geométrico de la oxima en el cual el grupo $-OR^3$ está en el mismo lado del doble enlace que el grupo a la izquierda del átomo de carbono; (3) representa un isómero geométrico de la oxima en el cual el grupo $-OR^3$ está en el mismo lado del doble enlace que el grupo a la derecha del átomo de carbono; y (1) puede estar también representado como:



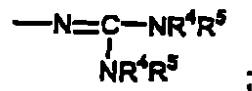
$=C(NNR^4R^5)-$ representa



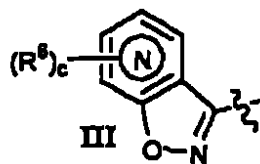
y representa una mezcla de los isómeros



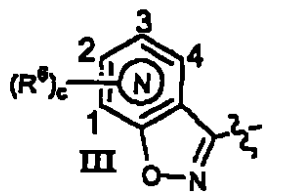
-(N)C(NR⁴R⁵)₂ representa



(N) en la estructura



representa un átomo de nitrógeno que está situado en una de las 4 posiciones no-fusionadas del anillo, es decir, las posiciones 1, 2, 3 o 4 indicadas a continuación:



AcOH- representa ácido acético;

t-BOC- representa t-butiloxycarbonilo;

Ci/mmol- representa curie/mmol (una medida de actividad específica);

m-CPBA- representa ácido m-cloroperbenzoico;
CSA- representa ácido alcanforsulfónico;
CBZ- representa carbonilbenziloxi ($\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$);
DBU- representa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
DBN- representa 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno;
DCC- representa diciclohexilcarbodiimida;
Dibal-H- representa hidruro de diisobutilaluminio;
DIPEA- representa N,N-diisopropiletilamina;
DMAP- representa 4-(dimetilamino)piridina;
DEC- representa cloruro de 2-dietilaminoetilo;
DMF- representa dimetilformamida;
EDCI- representa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
EtOAc- representa acetato de etilo;
EtOH- representa etanol;
Fmoc- representa 9-fluorenilmetoxycarbonilo;
HOBT- representa 1-hidroxibenzotriazol;
HPLC- representa cromatografía líquida de alto rendimiento;
HRMS- representa espectrometría de masa de alta resolución;
Ki- representa constante de inhibición para el complejo sustrato/receptor;
LAH- hidruro de litio aluminio;
LDA- representa diisopropilamida de litio;
LRMS- representa espectrometría de masa de baja resolución;
MeOH- representa metanol;
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ - representa triacetoxiborohidruro de sodio;
 NaBH_4 - representa borohidruro de sodio;
 NaBH_3CN - representa cianoborohidruro de sodio;
 NaHMDS - representa hexametil disilazida de sodio;

nM- representa nanomolar;

pA₂- representa- logEC₅₀- tal como lo define J. Hey. Eur. J. Pharmacol., (1995), Vol. 294, 329-335;

PCC- representa clorocromato de piridinio;

PyBOP- representa hexaflúorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio;

TEMPO- representa un radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi;

TFA- representa ácido trifluoracético;

TMAD- representa N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida;

TMEDA- representa tetrametiletildiamina;

Tr- representa trifenilmetilo;

Tris- representa tris(hidroximetil)aminometano; y

p-TsOH- representa ácido p-toluensulfónico.

Asimismo, tal como se usa aquí, "vías respiratorias superiores" usualmente se refiere al sistema respiratorio superior- es decir, la nariz, garganta, y las estructuras asociadas.

Asimismo, tal como se usa aquí, "cantidad eficaz" generalmente se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz.

Las líneas trazadas dentro de los anillos indican que el enlace indicado puede estar adherido a cualquiera de los átomos de carbono de anillo sustituibles.

Algunos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isométicas (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros y geométricas). La invención contempla todos dichos isómeros tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas. También se incluyen las formas enólicas.

Los compuestos de esta invención son ligandos para el receptor histamina H_3 . Los compuestos de esta invención pueden describirse también como antagonistas del receptor H_3 , o como antagonistas H_3 .

Los compuestos de la invención son básicos y forman sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos apropiados para dicha formación de sales son el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Las sales se preparan por contacto de la forma de base libre con una suficiente cantidad del ácido deseado para producir una sal de manera convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa diluida apropiada tal como hidróxido de sodio acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas de base libre difieren de sus correspondientes formas salinas en cierto modo en lo que se refiere a las propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero por otra parte las sales son equivalentes a sus correspondientes formas de base libre para los propósitos de esta invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma no solvatada así como también en forma solvatada, incluyendo las formas hidratadas, por ejemplo hemi-hidrato. En general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la invención.

Los compuestos de esta invención pueden combinarse con el antagonista receptor H_1 (es decir, los compuestos de esta invención pueden combinarse con un antagonista receptor H_1 en una composición farmacéutica, o bien los

compuestos de esta invención pueden administrarse con el antagonista receptor H_1).

Se conocen numerosas sustancias químicas que tienen actividad antagonista de receptor histamina H_1 . Muchos compuestos útiles pueden clasificarse como etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, fenotiazinas o piperidinas. Antagonistas receptores representativos H_1 incluyen, sin limitación: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina (conocido también como SCH-34117), difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina. Otros compuestos pueden ser fácilmente valuados para determinar la actividad en los receptores H_1 mediante métodos conocidos, que incluyen bloqueo específico de la respuesta contráctil a la histamina del hilo aislado de conejillo de Indias. Ver por ejemplo, WO 98/06394 publicada el 19 de Febrero de 1998.

Por lo tanto, los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

(30).

Asimismo, los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, carebastina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, ebastina, fexofenadina, loratadina, levocabastina, mizolastina, norastemizol, o terfenadina.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado: azatadina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, carebastina, descarboetoxiloratadina (conocido también como SCH-34117), difehidramina, ebastina, fexofenadina, loratadina, o norastemizol.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 es loratadina.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales un compuesto de Fórmula I se combina con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 es descarboetoxiloratadina.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales un compuesto de Fórmula I se combina con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 es flexofenadina.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 es cetirizina.

Preferiblemente, los métodos anteriores, se tratan las respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia.

Asimismo, preferiblemente, en los métodos anteriores se trata alergia.

Asimismo, preferiblemente en los métodos anteriores, se trata congestión nasal.

Preferiblemente, en los métodos anteriores, usando una combinación de un compuesto de Fórmula I (antagonista H_3), y un antagonista H_1 , el antagonista H_1 está seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, flexofenadina o cetirizina. Más preferiblemente, el antagonista H_1 es loratadina o descarboetoxiloratadina.

En los métodos de esta invención en los cuales se administra una combinación de un antagonista H_3 de esta invención (compuesto de Fórmula I) con un antagonista H_1 , los antagonistas pueden administrarse simultáneamente, consecutivamente (uno después del otro dentro de un periodo de tiempo relativamente corto), o secuencialmente (primero uno y luego el otro en un periodo de tiempo). En general, cuando los antagonistas se administran consecutiva o secuencialmente, el antagonista H_3 de esta invención (compuesto de la Fórmula I) se administra primero.

Por lo tanto, una realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 32 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 54 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 55 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 253A y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 287 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 320 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida al método para tratar alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipertensión, enfermedad cardiovascular, hipotensión, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastro-intestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiper actividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipertensión, enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastro-intestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, hipotensión, enfermedades del tracto GI,

hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastro-intestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos al sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y migraña, que comprende administrar un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con

déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 32, y una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 54, y una cantidad eficaz del antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente eficaz.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 55 y una cantidad eficaz del antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 253A, y una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente eficaz.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 287, y una cantidad eficaz del antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente eficaz. Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 320, y una cantidad eficaz del antagonista receptor H_1 , y un portador farmacéuticamente eficaz.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión

que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina,

levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina. ()

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H₁ seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H₁ seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho

tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una

cantidad eficaz del Compuesto 54 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

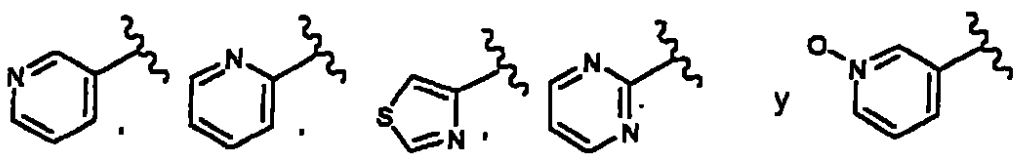
R^1 está preferiblemente seleccionado de:

(A) arilo (más preferiblemente fenilo);

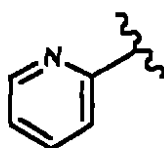
(B) arilo sustituido (por ejemplo, fenilo sustituido), donde los sustituyentes en dicho arilo sustituido están más preferiblemente seleccionados entre: (1) halo

(por ejemplo, monohalo o dihalo), más preferiblemente cloro o fluor, e incluso más preferiblemente monoclora, dicloro, monofluor o difluor; o (2) alquilo, más preferiblemente alquilo no ramificado (es decir, de cadena recta, por ejemplo metilo), incluso más preferiblemente alquilo sustituido, y aún más preferiblemente alquilo sustituido con halo (por ejemplo 1, 2 ó 3 átomos de halógeno, tales como Cl o F), y aún más preferiblemente alquilo sustituido con átomos de fluor, y más preferiblemente aún trifluormetilo;

(C) heteroarilo, más preferiblemente un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros, más preferiblemente un anillo heteroarilo de seis miembros y aún más preferiblemente piridilo, incluyendo ejemplos de anillos heteroarilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, tiazolilo o N-óxido de piridilo, estando los anillos heteroarilo más preferidos ejemplificados por



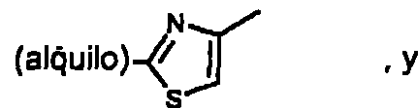
donde



es más preferible;

(D) heteroarilo sustituido, más preferiblemente heteroarilo sustituido con halo o alquilo (por ejemplo halopiridilo (por ejemplo, fluorpiridilo) y alquiltiazolilo), más preferiblemente heteroarilo sustituido en el cual los sustituyentes están

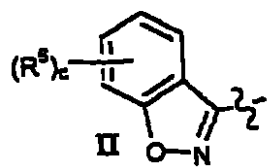
independientemente seleccionados de grupos alquilo iguales o diferentes (incluso más preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta, por ejemplo, metilo), y aún más preferiblemente tiazolilo sustituido con alquilo, e incluso más preferiblemente



y más preferiblemente aún



(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



donde c es más preferiblemente 0 ó 1, y cuando c es 1, entonces R^6 es más preferiblemente halo, y cuando c es 1 entonces R^6 es más preferiblemente fluor.

X es preferiblemente $=C(NOR^3)$ donde R^3 está preferiblemente seleccionado de H, alquilo o alquilo sustituido con halo (por ejemplo, alquilo

sustituido con fluor, tal como $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), más preferiblemente alquilo, más preferiblemente metilo o etilo, y aún más preferiblemente metilo.

Preferiblemente M^2 es nitrógeno.

n es preferiblemente 2.

a es preferiblemente 0 ó 1, y más preferiblemente 0.

b es preferiblemente 0 ó 1, y más preferiblemente 0.

c es preferiblemente 0 ó 1, y más preferiblemente 0, y cuando c es 1 entonces R^6 es preferiblemente halo, y cuando c es 1 R^6 es más preferiblemente flúor.

e es preferiblemente 1-5.

Y es preferiblemente $=\text{C}(\text{O})$ (es decir, $=\text{C}=\text{O}$).

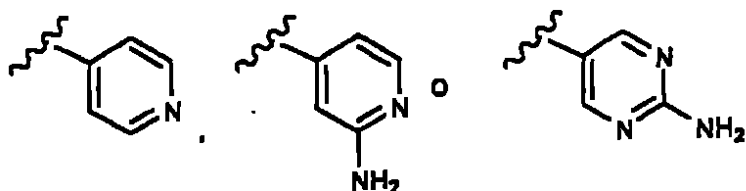
M^3 y M^4 están preferiblemente seleccionados de manera que: (1) uno es carbono y el otro es nitrógeno, o (2) ambos son nitrógeno, siendo M^3 más preferiblemente carbono.

p es preferiblemente 2.

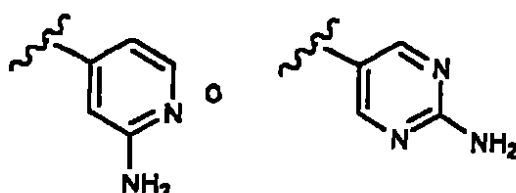
Z es preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y más preferiblemente



R^2 es preferiblemente un anillo heteroarilo de seis miembros, más preferiblemente piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo o pirimidinilo sustituido, más preferiblemente piridilo, piridilo sustituido con $-\text{NR}^4\text{R}^5$, pirimidinilo o pirimidinilo sustituido con $-\text{NR}^4\text{R}^5$, y aún más preferiblemente piridilo, piridilo sustituido con $-\text{NH}_2$ (es decir, R^4 y R^5 son H), pirimidinilo o pirimidinilo sustituido con $-\text{NH}_2$ (es decir, R^4 y R^5 son H), e incluso más preferiblemente



y aún más preferiblemente



R^3 es preferiblemente H o alquilo, más preferiblemente H o metilo.

R^4 es preferiblemente H o alquilo inferior, más preferiblemente H o metilo, y aún más preferiblemente H.

R^5 es preferiblemente H, alquilo C_1 a C_6 o $-C(O)R^4$, más preferiblemente H o metilo, y más preferiblemente H.

R^{12} es preferiblemente alquilo, hidroxilo o flúor, y más preferiblemente H.

R^{13} es preferiblemente alquilo, hidroxilo o flúor, y más preferiblemente H.

Compuestos representativos de esta invención incluyen, pero no están limitados a: los compuestos 23, 30, 31, 32, 33, 41, 44, 45, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 65, 75, 76, 80, 82, 83, 88, 92, 99, 104, 105, 110, 111, 117, 121, 123, 127, 128, 200-241, 244-273, 275, y 278-282, 287, 296, 301-439 y 446.

Por lo tanto, los compuestos representativos de esta invención incluyen, pero no están limitados a: los compuestos 23, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 49, 50, 53, 54, 55, 59, 75, 76, 83, 88, 92, 99, 104, 110, 117, 128, 200, 201, 203-215, 217-241, 244-246, 246A, 247-253, 253A, 254-273, 275, 278 y 280-282, 317, 334 y 403.

Los compuestos preferidos de esta invención están seleccionados de: los compuestos 23, 30, 31, 32, 33, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 92, 212, 218, 219, 220, 224, 225, 226, 227, 229, 233, 235, 237, 238, 246, 246A, 247, 248, 251, 253, 253A, 268-273, 275, 278-281, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-356, ó 358-376.

Los compuestos más preferidos de esta invención están seleccionados de: los compuestos 30, 31, 32, 33, 54, 55, 56, 57A, 225, 237, 246A, 253A, 273, 280, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-348, 350-356, 359-372 y 374-376.

Por lo tanto, una realización de esta invención está dirigida al Compuesto 32.

Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 54.

Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 55.

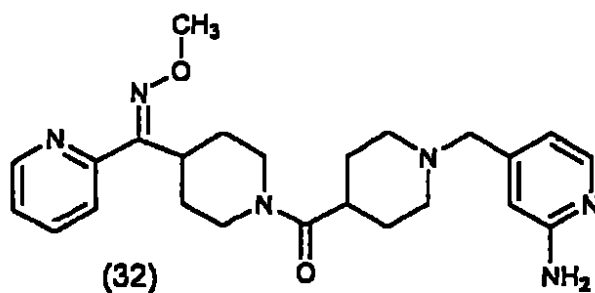
Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 253A.

Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 287.

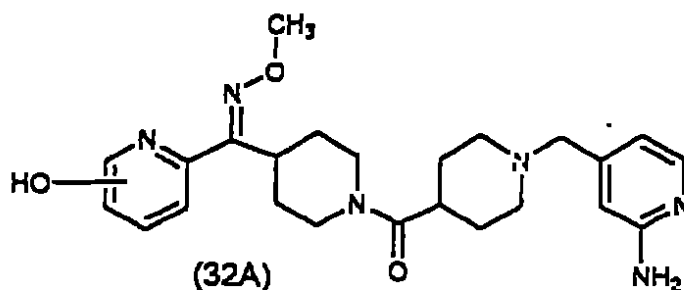
Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 320.

Las estructuras para los compuestos precedentes se encuentran en los Ejemplos que siguen, y en las Tablas 1 a 3 siguientes.

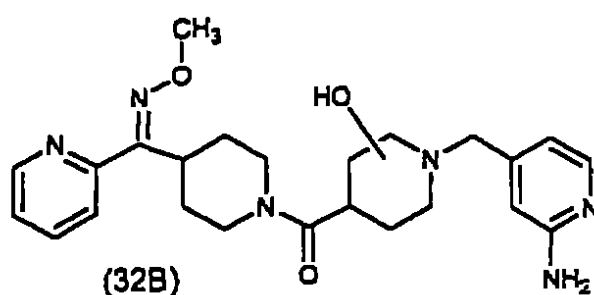
El compuesto más preferido de esta invención es el compuesto que tiene la fórmula:



Esta invención provee también un compuesto de fórmula:



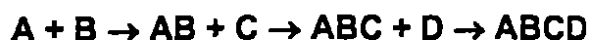
Esta invención provee también un compuesto la fórmula:



Los compuestos 32A y 32B pueden usarse también en las composiciones farmacéuticas y los métodos de esta invención.

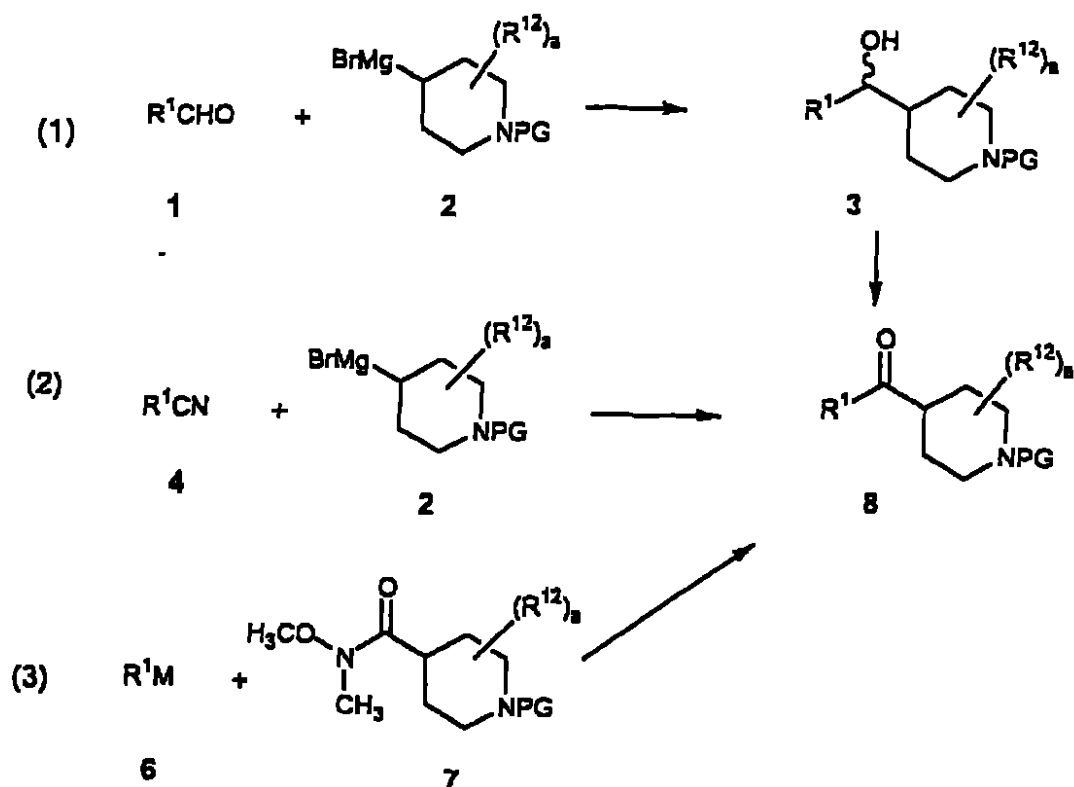
Los siguientes procedimientos pueden emplearse para producir los compuestos de la invención.

Una vía de síntesis involucra la secuencia lineal de reacciones para obtener los compuestos deseados, es decir,



Esta secuencia lineal de reacciones para sintetizar los compuestos de esta invención se ilustra a continuación. En el procedimiento ilustrado R^1 es arilo, heteroarilo, o alquilo; X = una cetona, oxima u oxima substituida; $M^1 = M^3$ = carbono; $M^2 = M^4$ = nitrógeno; Y es $C=O$; Z = CHR ; R^2 es heteroarilo; y n y $m = 2$ (cuando n y m son 1 pueden prepararse también mediante este procedimiento).

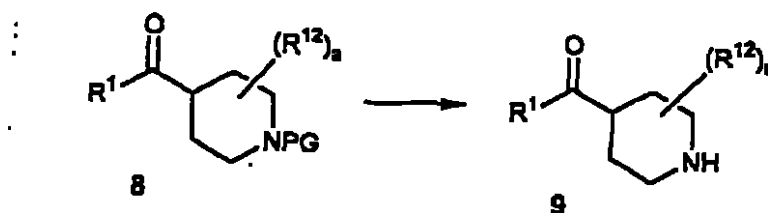
Etapas 1: Síntesis de la cetona 8



En las ecuaciones precedentes PG representa un grupo protector, y M representa Li o MgX^1 (donde X^1 representa Cl, Br o I).

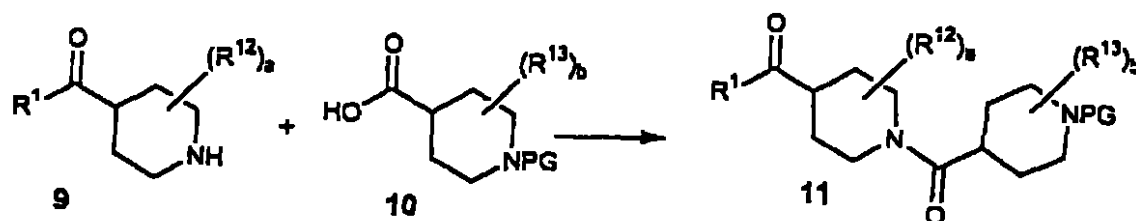
En la ecuación 1 y 2, se hace reaccionar un reactivo de Grignard 2 con un electrofilo tal como el aldehído 1 o el nitrilo 4 en un solvente aprótico apropiado tal como THF o éter. PG representa un grupo protector. Entre los grupos protectores apropiados se incluyen, por ejemplo, metilo y bencilo. En el caso de nitrilo 4, la elaboración ácida proporciona la cetona 8 en forma directa. El alcohol 3 puede oxidarse mediante una variedad de reactivos diferentes para dar 8. Alternativamente, la amida 7 puede reaccionar con un reactivo organometálico para proporcionar directamente la cetona 8. Los grupos protectores apropiados para esta etapa incluyen carbamatos o amidas o similares. Por lo tanto, ejemplos de grupos protectores en la ecuación 3 incluyen t-BOC, CBZ y FMOC.

Etapa 2: Desprotección de 8



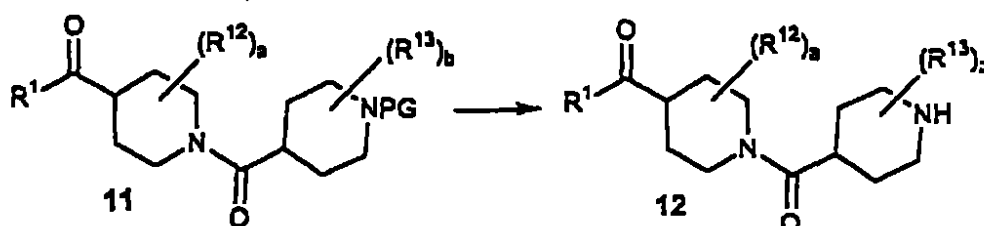
Cuando el grupo protector PG es un grupo metilo, dicho grupo metilo puede removerse usando un reactivo tal como cloroformiato, cuando PG es un carbamato, tal como un grupo t-Boc, puede removerse mediante ácido diluido, tal como, por ejemplo HCl.

Etapa 3: Síntesis de 11



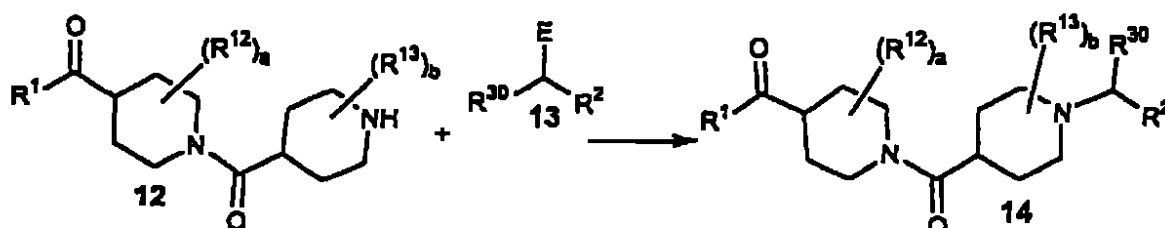
La amina 9 puede acoplarse con el ácido 10 usando una variedad de métodos que son bien conocidos en el arte tales como DCC o PyBOP. Alternativamente, el ácido 10 puede activarse por conversión al cloruro ácido o anhídrido mixto y luego puede hacerse reaccionar con la amina 9 para proporcionar 11. Los grupos protectores apropiados para 10 incluyen, por ejemplo, t-Boc.

Etapa 4: Síntesis de la Amina 12



El compuesto 11 en el cual el grupo protector es un t-Boc puede desprotegerse bajo condiciones ácidas tales como HCl en dioxano o TFA en CH₂Cl₂ para dar la amina 12.

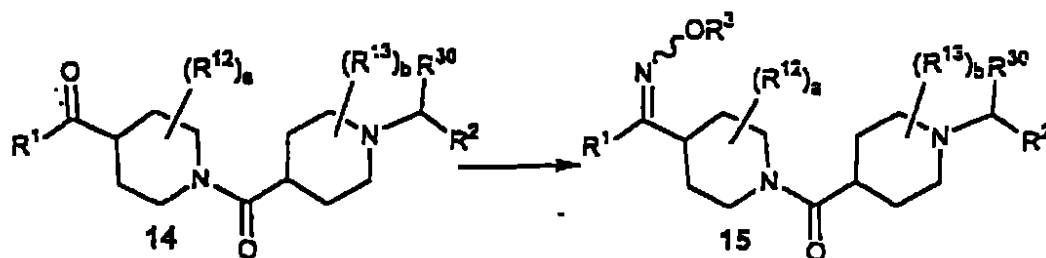
Etapa 5: Síntesis del Compuesto 14



R³⁰ en 13 representa un grupo alquilo. E es un grupo saliente, halógeno, o E es un grupo carbonilo.

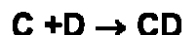
El compuesto 14 puede prepararse por reacción de la amina 12 con 13. Cuando E representa un grupo carbonilo (C=O), 12 y 13 se combinan en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de tamices moleculares. Después de completar la reacción (por ejemplo, 1 a 10 horas), se agrega un agente reductor tal como NaBH(OAc)₃. Alternativamente, cuando E es un átomo de halógeno tal como Cl o Br, 12 y 13 se combinan en un solvente, tal como DMF, en presencia de una base de amina terciaria para dar el producto 14. Los grupos protectores apropiados incluyen, por ejemplo t-Boc, ftaloilo. 152

Etapas 6: Síntesis del Compuesto 16



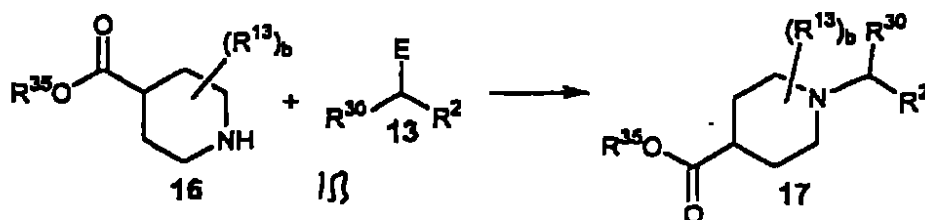
El compuesto 14 puede convertirse a la oxima 15 combinando 14 con $\text{H}_2\text{NOR}^3 \cdot \text{HCl}$ en piridina a una temperatura de 40-60°C. Alternativamente, 14 puede combinarse con $\text{H}_2\text{NOR}^3 \cdot \text{HCl}$ en un solvente alcohólico en presencia de una base, tal como, NaOAc, para dar 15.

Una realización alternativa para la síntesis de los compuestos de la Fórmula I involucra la síntesis de las dos mitades de la molécula seguido de acoplamiento de las dos piezas, es decir,



En este caso, la síntesis del fragmento AB es el mismo que el que se ha descrito anteriormente. La síntesis del fragmento CD se da a continuación.

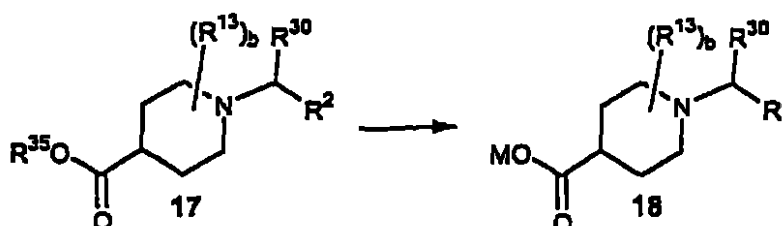
Etapas 1: Síntesis del Compuesto 17



R^{30} es tal como se ha definido anteriormente (es decir, alquilo). R^{35} es metilo o etilo.

El compuesto 17 se sintetiza de la misma manera que el descrito para la síntesis del compuesto 14.

Etapas 2: Síntesis del Compuesto 18



M representa Li, Na o K.

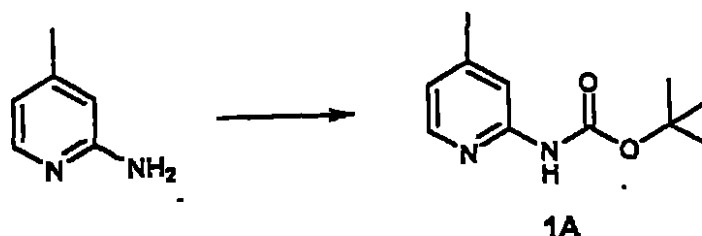
El compuesto 17 se saponifica en un solvente mixto, tal como, por ejemplo: (1) EtOH o MeOH y agua, ó (2) THF, agua, y MeOH, usando una base de metal alcalino tal como LiOH o NaOH a una temperatura de desde 50 a 100°C para dar la sal 18.

El compuesto 18 puede combinarse con el compuesto 9, tal como se describió anteriormente, para proporcionar 14. Las etapas remanentes son iguales.

Los compuestos útiles en esta invención se ejemplifican mediante los ejemplos siguientes los cuales no deben considerarse limitativos del alcance de la descripción. Las vías mecánicas alternativas y las estructuras análogas dentro del alcance de la invención resultarán aparentes para los expertos en la materia.

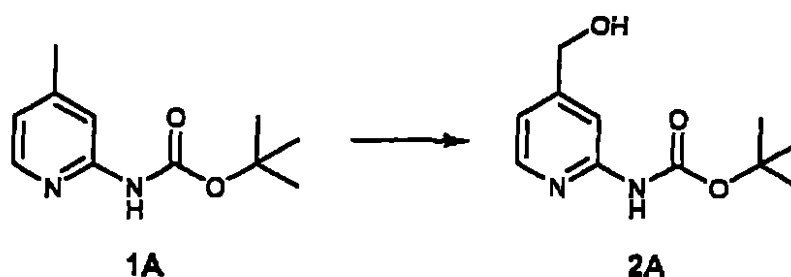
Ejemplo 1

Etapas 1



A una solución de 10,81 g (100 mmol) de 2-amino-4-metilpiridina en 250 ml de ter-butanol se le agregaron 26,19 g (120 mmol) de anhídrido BOC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se cromatografió por cromatografía evaporativa (a partir de 30% de hexanos/ CH_2Cl_2 a 0-2% de acetona/ CH_2Cl_2) para producir 15,25 g (73,32 mmol; 73%) de 1A en forma de un sólido blanco.

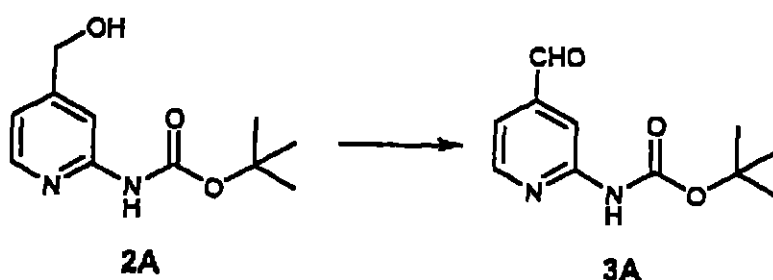
Etapas 2



A una solución a -78°C de 1A (35,96 g, 173 mmol) en THF (1,4 l) se le agregó una solución BuLi 1,4M (272 ml, 381 mmol) en hexanos en porciones durante 30 minutos. Luego se dejó calentar la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, lo cual dio como resultado la formación de un precipitado de color naranja. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C , y se hizo burbujear oxígeno presecado (pasado a través de una columna de Drierite) a

través de la suspensión durante 6 horas mientras se mantenía la temperatura a -78°C . Cambió el color de la mezcla de reacción a un color amarillo durante este tiempo. Luego se apagó a -78°C con 51,4 ml (700 mmol) de Me_2S seguido de 22 ml (384 mmol) de AcOH . La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La dilución con agua y la extracción con EtOAc fue seguida de una concentración y cromatografía evaporativa (0-15% de acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar 20,15 g (90 mmol; 52%) del alcohol 2A en forma de un sólido de color amarillo pálido.

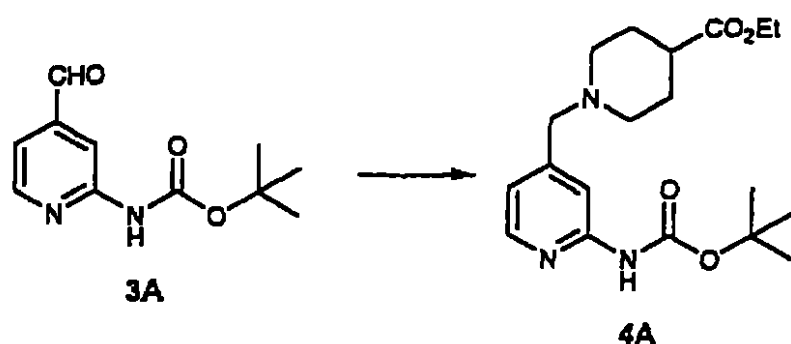
Etapas 3



A una solución de 19,15 g (85,5 mmol) de alcohol 2A en 640 ml de CH_2Cl_2 se le agregó una solución acuosa saturada de 8,62 g (103 mmol) de NaHCO_3 y 444 mg (4,3 mmol) de NaBr . Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se introdujeron 140 mg (0,90 mmol) de TEMPO. Mediante agitación vigorosa se agregaron 122 ml de una solución blanqueadora comercial 0,7 M (85,4 mmol) (5,25% en NaOCl) en porciones durante 40 minutos. Después de 20 minutos adicionales a 0°C se apagó la mezcla de reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y se dejó calentar a temperatura ambiente. La dilución con agua y la extracción con CH_2Cl_2 fue seguida de concentración y cromatografía evaporativa (a partir de 30% de hexanos/ CH_2Cl_2 a 0-2% de acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar 15,97 g (71,9 mmol; 84%) del aldehído 3A en forma de un sólido blancuzco.

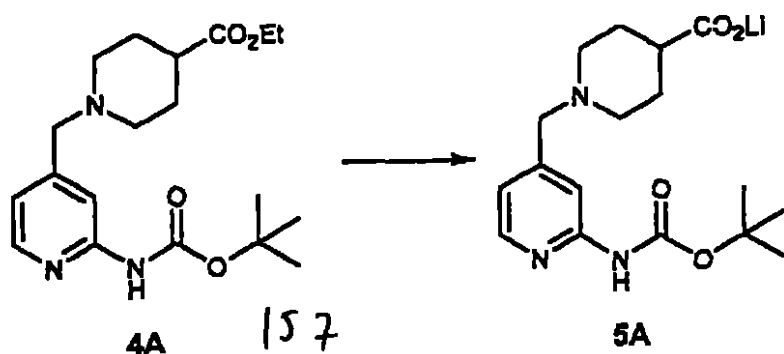
151

Etapas 4



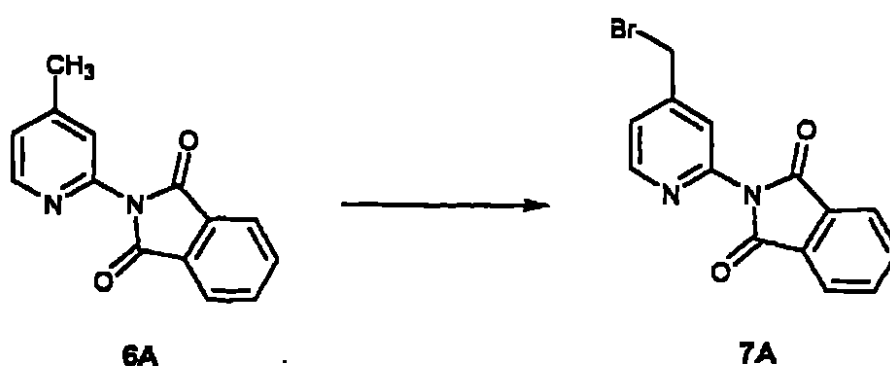
A una solución de 11,87 g (53,5 mmol) del aldehído 3A en 370 ml de CH_2Cl_2 se le agregaron 9,07 ml (58,8 mmol) de isonipecotato de etilo seguido de cuatro gotas de AcOH . Luego se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se introdujeron 22,68 g (107 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Se agitó durante la noche la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La concentración y cromatografía evaporativa (0-4% de NH_3 saturado en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó 19,09 mg (52,6 mmol; 98%) de 4A en forma de un sólido blancuzco.

Etapas 5



A una solución de 1,57 g (4,33 mmol) del éster 4A en 10 ml de una mezcla de 3 : 1 : 1 de THF - agua - metanol se le agregó 0,125 g (5,21 mmol) de LiOH. Se agitó durante la noche la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró y se expuso a alto vacío para obtener 1,59 g del ácido 5A crudo en forma de un sólido amarillento el cual se usó sin purificación.

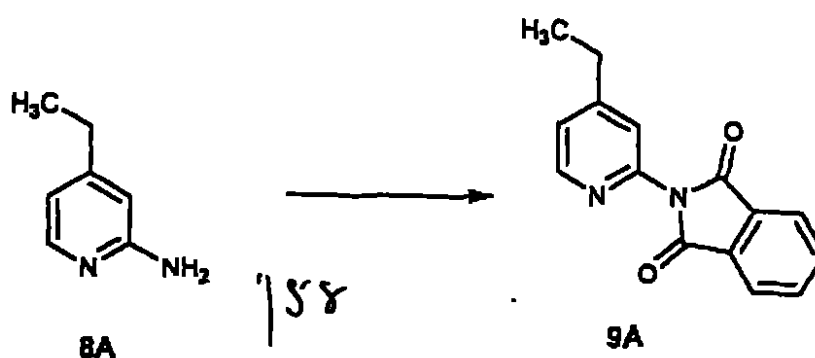
Ejemplo 2



Una solución del compuesto 6A (42 mmol), NBS (126 mmol) y Bz_2O_2 (4,2 mmol) en CCl_4 (400 ml) se refluxó a $80^\circ C$ durante 5 horas, se enfrió y agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró y concentró, y el residuo se purificó por columna evaporativa (30% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto deseado 7A (3,1 g, 23%).

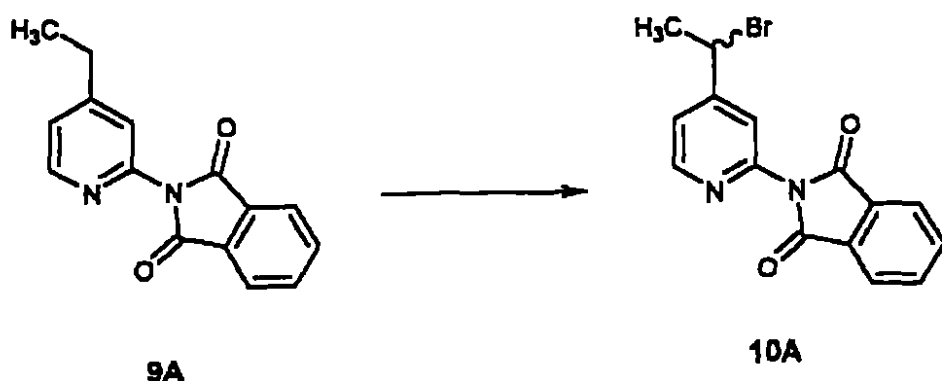
Ejemplo 3

Etapas 1



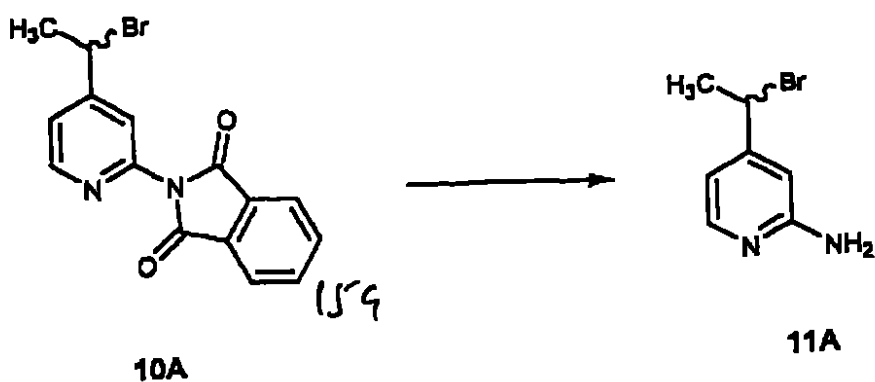
A una solución de 8A (10 g, 79,4 mmol) y DMAP (0,029 g, 0,24 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a 0°C se le agregó dicloruro de ftaloilo (16,1 g, 79,4 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar durante la noche, la reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, se secó y concentró para dar el compuesto 9A en forma de un sólido de color amarillo (20 g, 99,8%) el cual se usó sin purificación adicional.

Etapas 2



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, se convirtió el compuesto 9A (20 g, 79,3 mmol) al compuesto 10A.

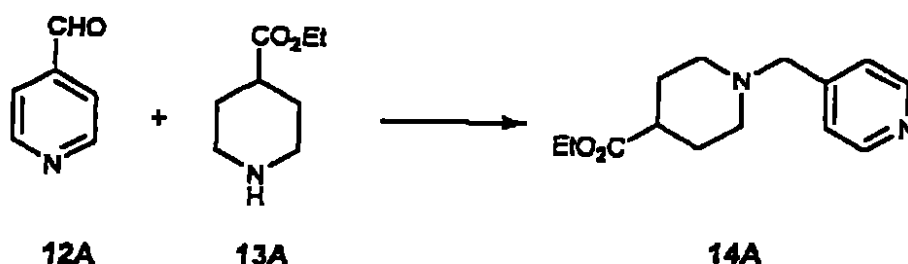
Etapas 3



El compuesto 10A (0,5 g, 1,5 mmol) e hidrazina (0,5 M en etanol, 5 ml, 2,5 mmol) se combinaron y agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica, se concentró y el residuo se purificó en columna evaporativa (3% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto 11A (0,2 g, 66%).

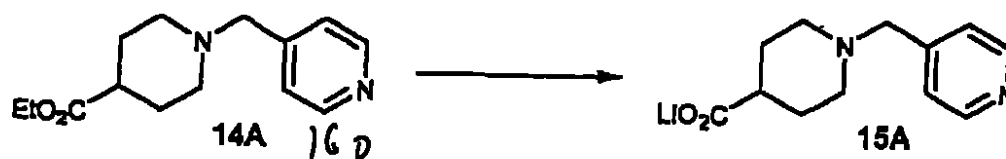
Ejemplo 4

Etapas 1



Se disolvieron los compuestos 12A (2 g, 18,3 mmol) y 13A (3,5 g, 22 mmol) en cloruro de metileno y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (5,4 g, 25,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se lavó la reacción con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó y concentró, y el residuo se purificó por columna evaporativa (2% de metanol en acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto 14A (4,5 g, 99%).

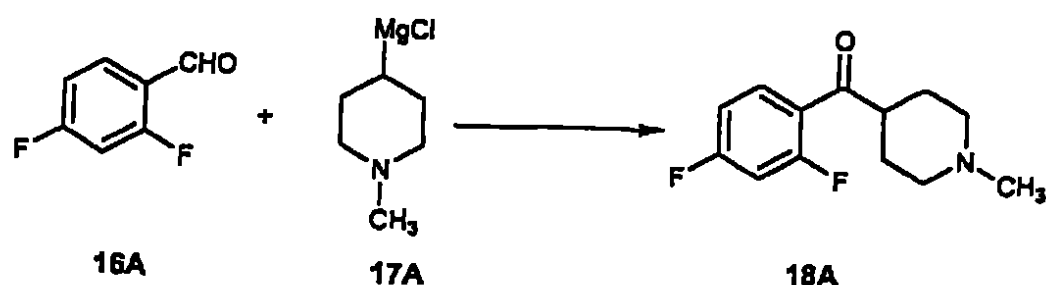
Etapas 2



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, Etapa 5, se convirtió el compuesto 14A (0,35 g, 1,4 mmol) al compuesto 15A (0,31 g, 100%).

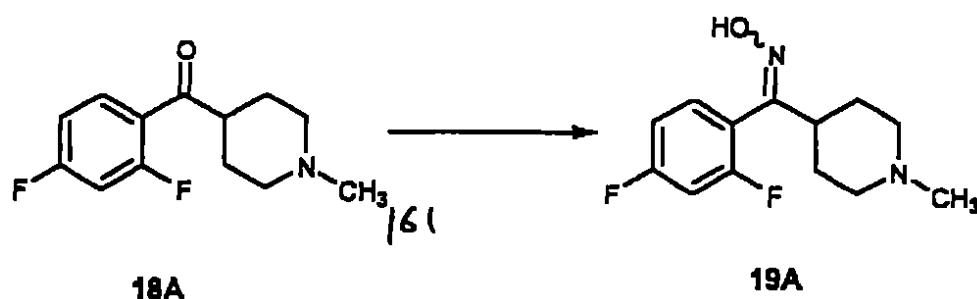
Ejemplo 5

Etapa 1



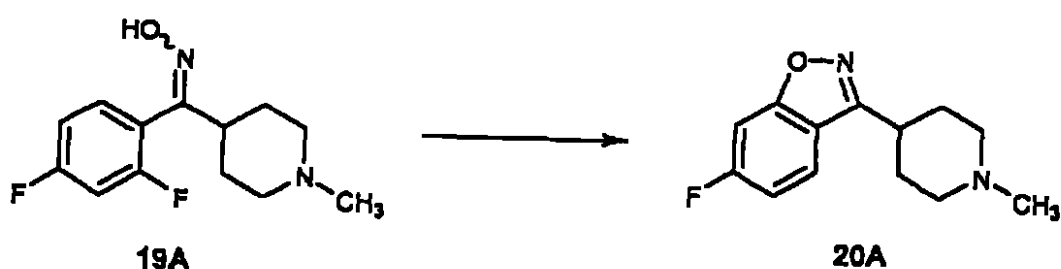
A la solución de 2,4-difluorobencilaldehído (16A, 28,1 mmol) en THF (10 ml) se le agregó el reactivo de Grignard 17A (1,33 M en THF, 30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado (150 ml), se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml), se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía evaporativa (20% MeOH/EtOAc) proporcionó el compuesto deseado 18A (1,8 g, 27%).

Etapa 2



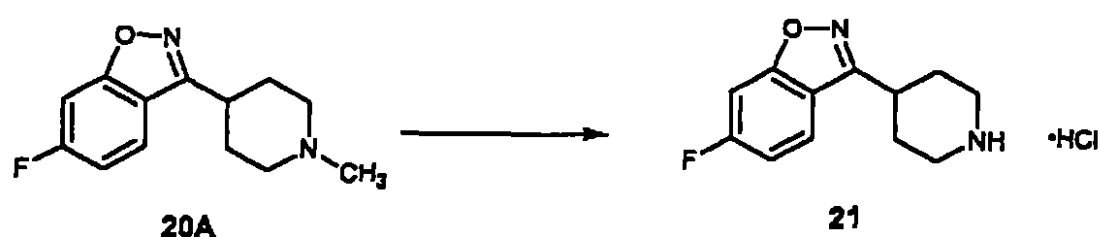
Se combinaron el compuesto **18A** (1,6 g, 6,7 mmol), $\text{H}_2\text{NHOH}\cdot\text{HCl}$ (0,95 g, 6,7 mmol) y piridina (10 ml) y se calentaron a 60°C durante la noche. La piridina se extrajo al vacío y el residuo se trató con cloruro de metileno y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía evaporativa para proporcionar el compuesto **19A** (1,4 g, 82%).

Etapa 3



A la suspensión de NaH (0,41 g, 10,2 mmol) en TH (10 ml) se le agregó lentamente una solución de **19A** (1,3 g, 5,11 mmol) en DMF (5 ml) por goteo y la reacción se agitó a $70\text{--}75^\circ\text{C}$ durante la noche. Se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc y tres veces con H_2O (30 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar **20A** crudo que se usó sin purificación adicional (1,04 g, 87%).

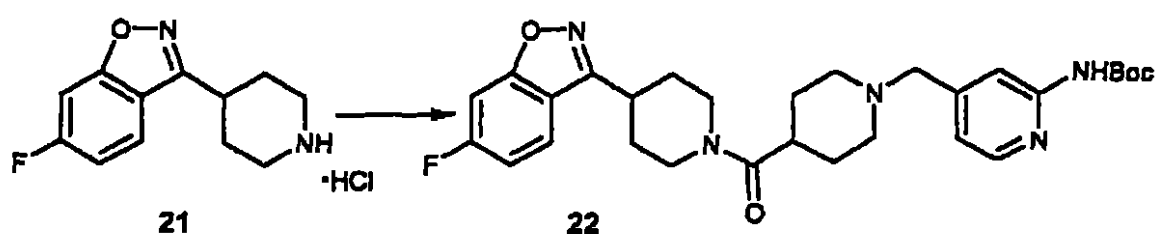
Etapa 4



A la solución del compuesto **20A** (4,3 mmol) en dicloroetano (20 ml) a 0°C se le agregó cloruro de 2-cloroetilo (6,2 mmol) y trietilamina (7,2 mmol) y la

reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, se agregó Et₂O al residuo, y el material de partida no reaccionado se extrajo por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se redisolvió en MeOH y se refluxó durante 30 minutos. La remoción del metanol proporcionó el producto 21 (0,3 g) que se usó sin purificación adicional.

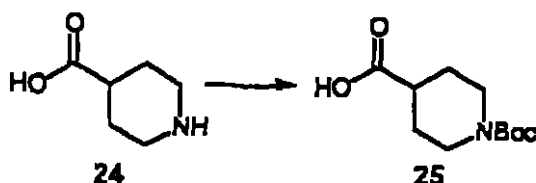
Etapas 5



Se disolvió el compuesto 22 (0,2 g, 0,37 mmol) en $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (3 ml) y cloruro de metileno (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el solvente por evaporación, se agregó NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía evaporativa para proporcionar el compuesto 23 (0,11 g, 68%).

Ejemplo 6

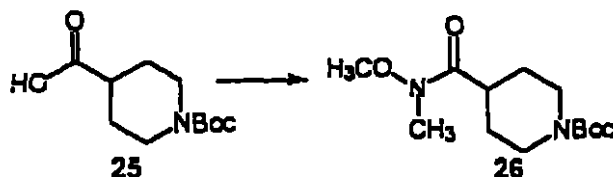
Etapa 1



Una solución de 24 (50 g, 387 mmol) y trietilamina (110 mL) en dioxano (400 mL) y agua (400 mL) a 4°C se trató con Boc_2O (93 g, 426 mmol). El baño refrigerante se extrajo y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Al cabo de 21 horas, se redujo el volumen en dos tercios bajo vacío. El residuo se vertió en acetato de etilo (250 mL) y agua (250 mL). Se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (250 mL), y la fase orgánica se separó y descartó. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 25 en forma de un polvo blanco (82 g, 94%).

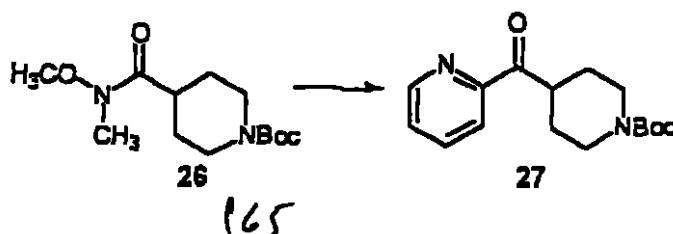
161

Etapa 2

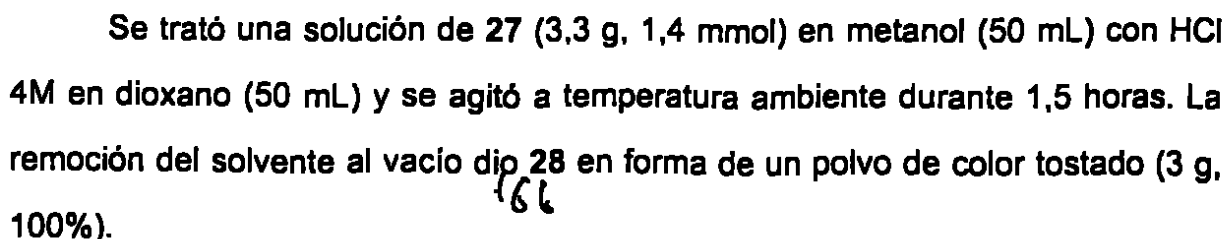


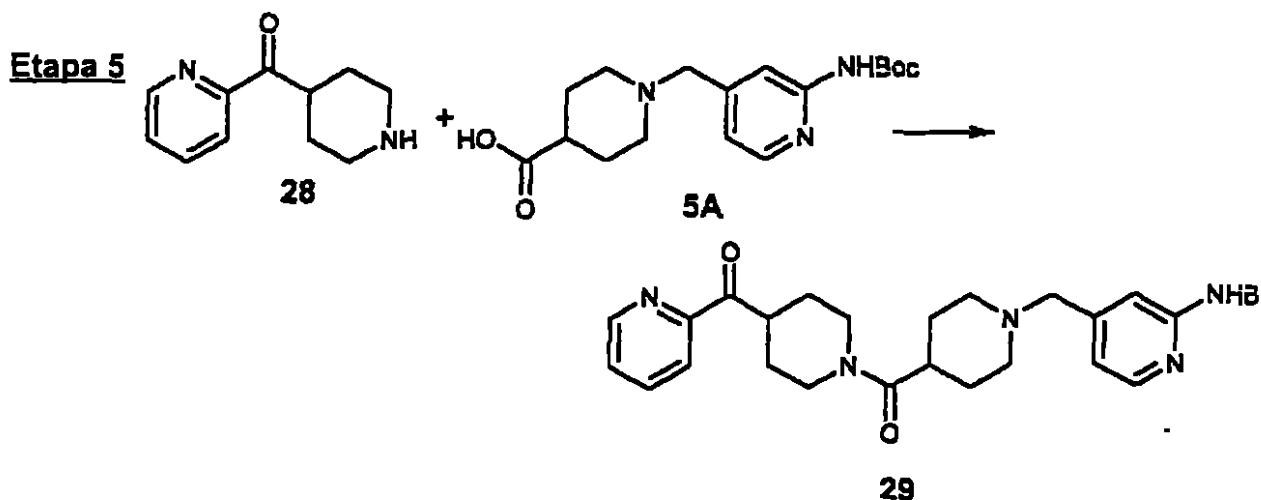
A una solución del compuesto 25 (4 g, 175 mmol) en DMF (250 ml) a 4°C se le agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, (34 g), EDCI (44 g, 0,228 mol), HOBT (2,4 g), y DIPEA (12 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se concentró la reacción hasta mitad de volumen al vacío y se vertió sobre 1:1 de acetato de etilo:agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH_4Cl acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso saturado, agua, y salmuera, y se secó. La concentración proporcionó 26 en forma de un aceite de color amarillo claro (46,7 g, 99%).

Etapa 3



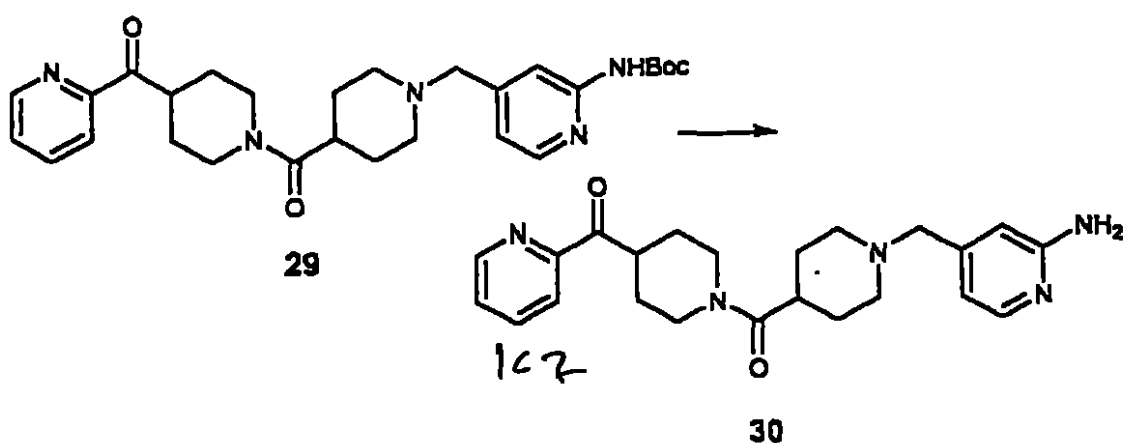
Etapas 4





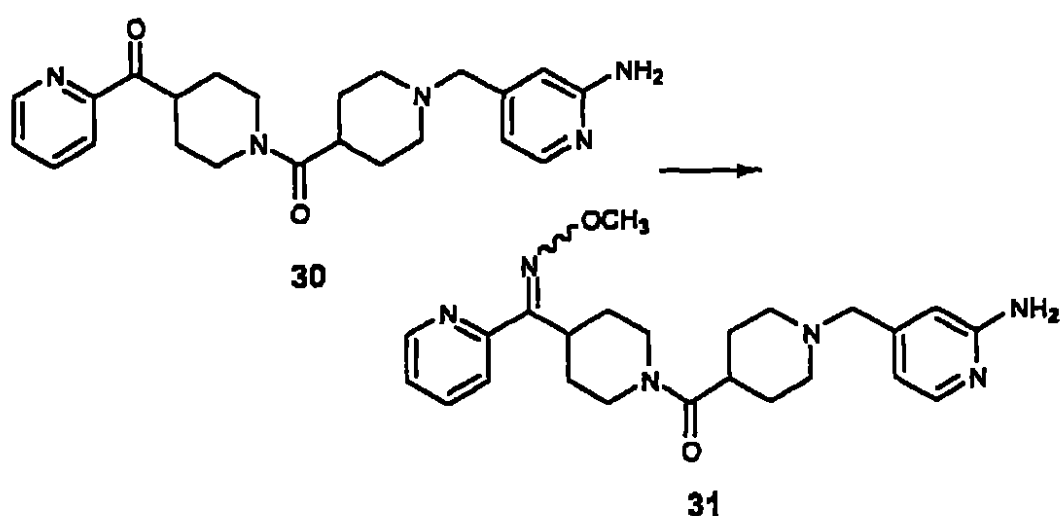
A una suspensión del compuesto 5A (17,4 g, 50 mmol), compuesto 28 (11 g, 42 mmol) y diisopropiletilamina (34,5 mL, 199 mmol) en DMF (125 ml) se le agregó HOBT (7,83 g, 59 mmol, EDC (18,54 g, 96,7 mmol), y tamices moleculares de 4Å. La mezcla se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno (600 mL) y NaOH 0,5 N (400 mL) y se filtró. El precipitado se lavo cuidadosamente con NaOH 0,5N adicional y cloruro de metileno. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se cromatografiaron dos veces sobre gel de sílice (1:1 de hexano:cloruro de metileno a 6% de NH_3 saturado en metanol en cloruro de metileno) para producir 29 en forma de un sólido tostado (22,3 g) que se usó tal cual para la etapa siguiente.

Etapla 6



Una solución de 29 (22,3 g, 44 mmol) el cloruro de metileno (120 mL) y ácido trifluoracético (60 mL) se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se expuso a alto vacío durante 3 horas, se disolvió en tolueno y se concentró y luego se expuso nuevamente a alto vacío. El aceite de color castaño crudo así obtenido se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

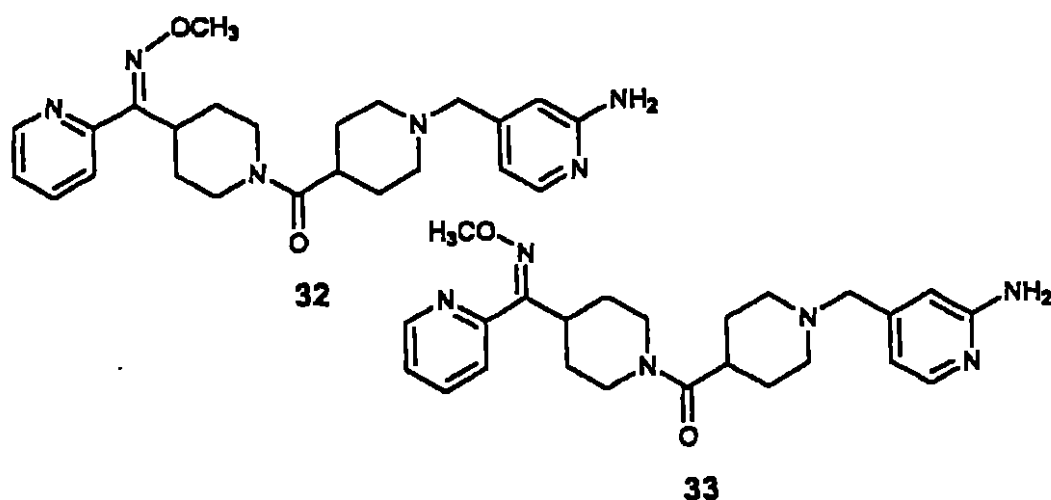
Etapa 7



Se disolvió el compuesto 30 ($\approx 17,9$ g, 44 mmol) en piridina (420 mL), se trató con $\text{H}_2\text{NOCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (21,78 g, 264 mmol) y se calentó a 90°C durante 14 horas. Luego se concentró la reacción y el residuo se recogió en una mezcla de cloruro de metileno (500 mL) y 2N NaOH (500 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno adicional (300 mL). Las fases orgánicas se secaron y concentraron y el residuo se cromatografió sobre SiO_2 (0-

13% NH₃/MeOH en CH₂Cl₂) para producir un sólido de color amarillo (9,26 g). Las fracciones mixtas de la columna se recromatografiaron para dar 3,23 g adicionales del material deseado. Rendimiento total 12,49 g (rendimiento 65% durante las dos últimas etapas).

Etapas 8

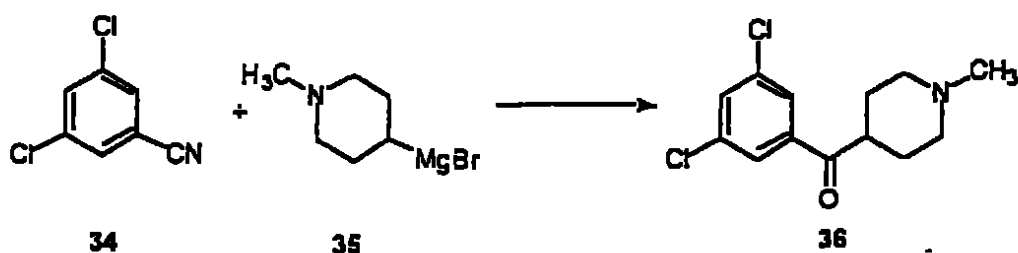


Se separó el compuesto 31 (1 g) en etanol (1 mL) en los isómeros puros usando una columna Chiralcel AD (20 mm x 500 mm) eluyente: 75:2 hexano:isopropanol plus 0,5% de N,N-dietilamina: régimen de flujo: 50 mL/min; detección UV a 254 nm) para dar el compuesto 32 (0,6 g) y el compuesto 33 (0,4 g). [M+H]⁺ 437 para 32 y 33.

Alternativamente, el compuesto 32 puede prepararse preferiblemente a partir del compuesto 5A de manera similar a la descrita para el compuesto 287 en la Etapa 3 del Ejemplo 28. ¶

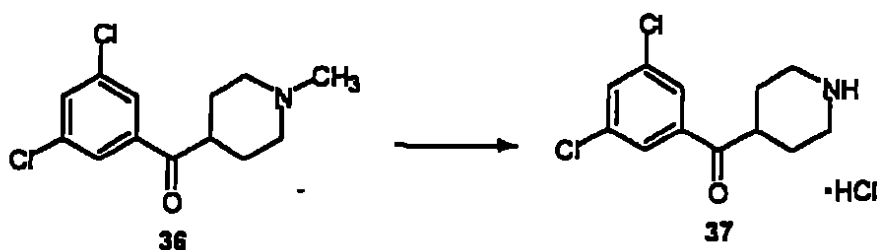
Ejemplo 7

Etapas 1



A una solución de 34 (2,4 g, 13,5 mmol) en THF (15 mL) se le agregó el compuesto 35 (26 mL de una solución 1,3M) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó HCl 2N hasta que el pH < 2 y se extrajo el THF bajo presión reducida. Se neutralizó el pH mediante adición de NaOH 1N y se extrajo la fase acuosa con 5% de MeOH en EtOAc. Se secaron las fases orgánicas, se concentraron y el residuo se cromatografió (20% MeOH en EtOAc) para dar 36 (103 g, 28).

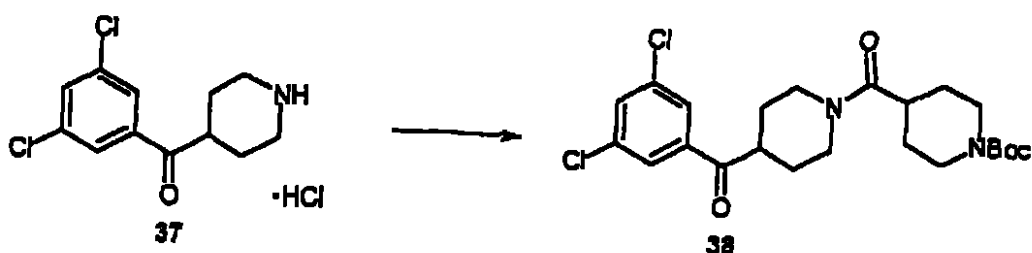
Etapas 2



A una solución de 36 (1,03 g, 3,78 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se le agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (0,76 mL, 7,6 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el solvente al vacío y el residuo se lavó con éter. El residuo sólido se extrajo por filtración y el éter se

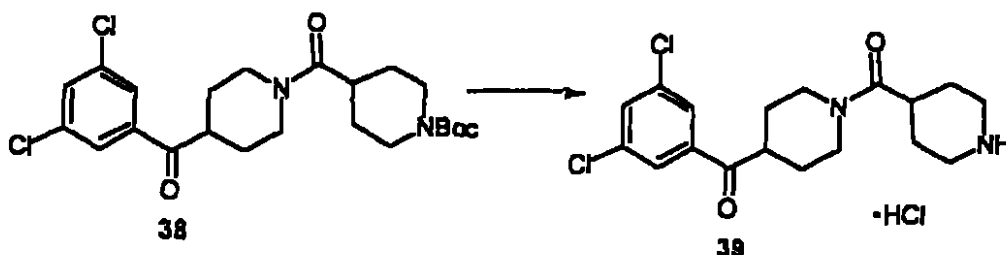
extrajo por evaporación para proporcionar un aceite que se disolvió en MeOH (15 mL) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La remoción del solvente proporcionó 37 que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional (1,4 g).

Etapa 3



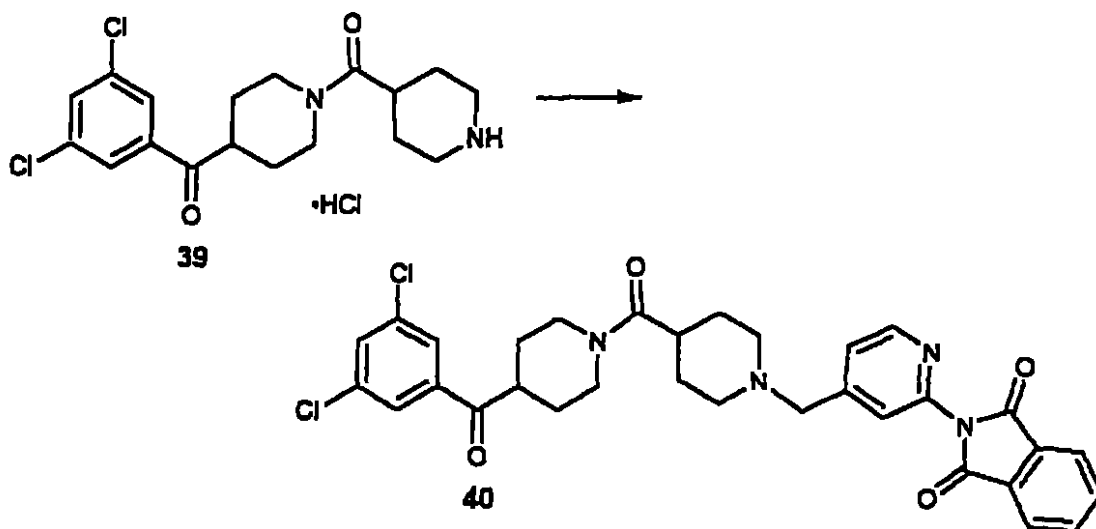
El compuesto 37 (0,98 g, 3,78 mmol), ácido (N-Boc isoniocotico (0,87 g, 3,78 mmol), DEC (1,11 g, 5,7 mmol), HOBT (0,68 g, 4,91 mmol) y DIPEA (3 mL) se combinaron en CH₂Cl₂ (40 mL) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Luego se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica, se concentró y el residuo se cromatografió (10% de hexano en EtOAc) para dar 38 (1,61 g, 91%)

Etapa 4



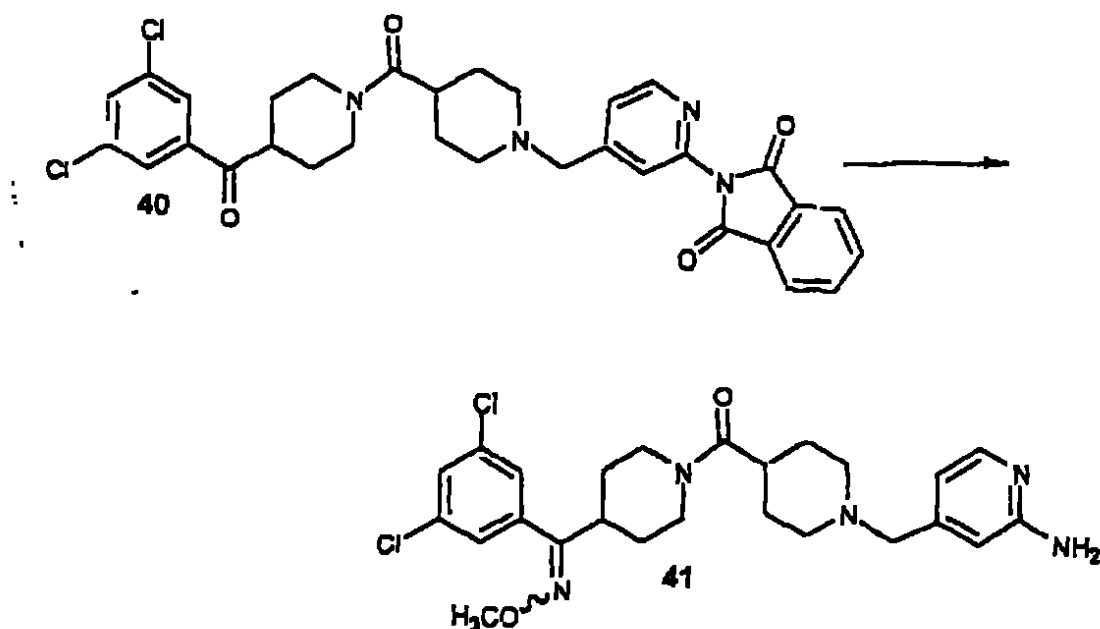
Se trató el compuesto **38** (1,61 g, 3,43 mmol) en CH_2Cl_2 (15 L) con HCl 1N en dioxano (5.2 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo el solvente al vacío para dar **39** (1,65 g) el cual se usó sin purificación adicional.

Etapas 5



El compuesto **39** (1,65 g, 4,01 mmol), **7** (1,29 g, 4,07 mmol) y Et_3N (1,7 mL) se combinaron en DMF (40 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se disolvió en EtOAc y se lavó 4 veces con agua. La capa orgánica se secó y concentró, y el residuo se purificó por cromatografía (5% MeOH en EtOAc) para proporcionar **40** (0,6 g, 47%).

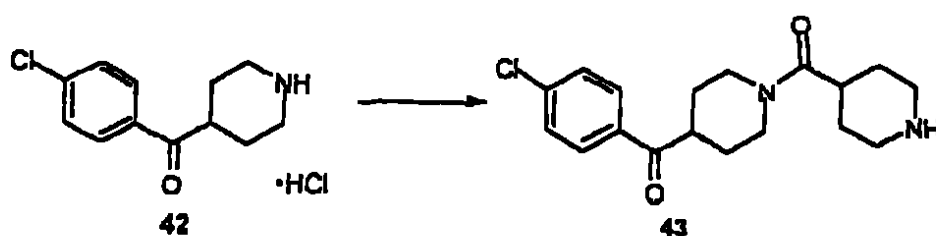
Etapas 6



Una solución de 40 (0,31 g, 0,51 mmol) en piridina (5 mL) se trató con $\text{H}_2\text{NOMe}\cdot\text{HCl}$ (0,092 g, 1,08 mmol) y se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se diluyó con 10% de MeOH en CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó, y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (10-15% MeOH en EtOAc) para dar 41 (0,09 g).

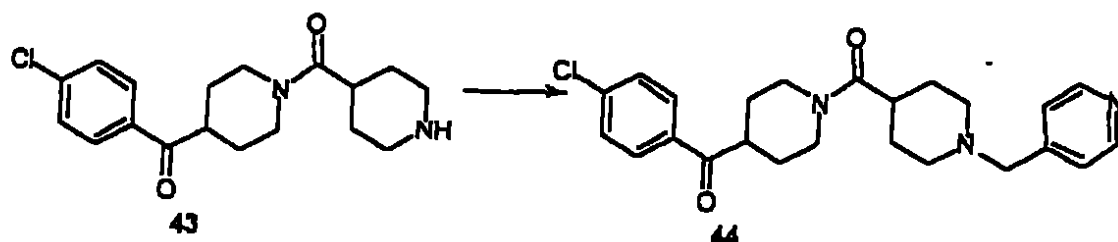
Ejemplo 8

Etapas 1



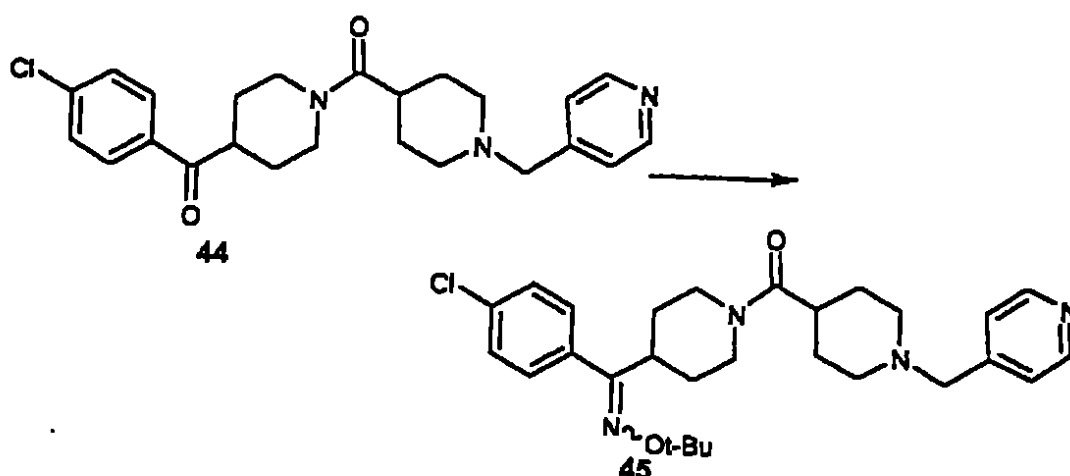
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapas 3-4, el compuesto 42 se convirtió al compuesto 43.

Etapas 2



A una solución de 43 (2,3 g, 6,3 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) se le agregaron tamices moleculares de 4Å y 4-formilpiridina (0,68 mL, 6,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se agregó $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (2,7 g, 12,7 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó mediante adición de NH_4Cl seguido de adición de NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo luego con EtOAc, y se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió (20% MeOH en EtOAc). Se obtuvo el compuesto 44 (2,3 g, 87%).

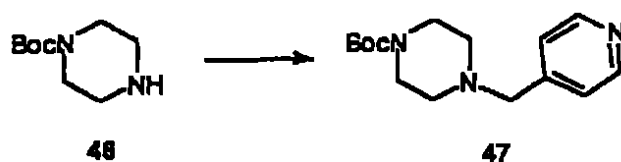
Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapa 6, el compuesto 44 se convirtió al compuesto 45.

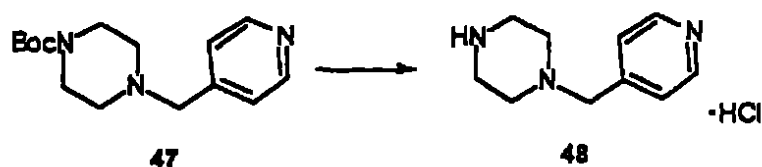
Ejemplo 9

Etapa 1



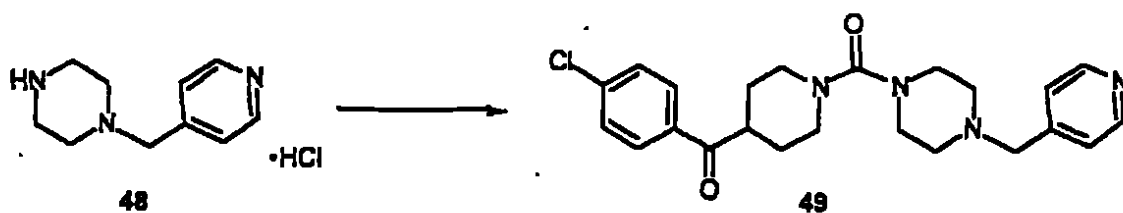
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 8, Etapa 2, se convirtió el compuesto 46 (1,13 g, 6 mmol) al compuesto 47 (1,7 g, 100%).

Etapa 2



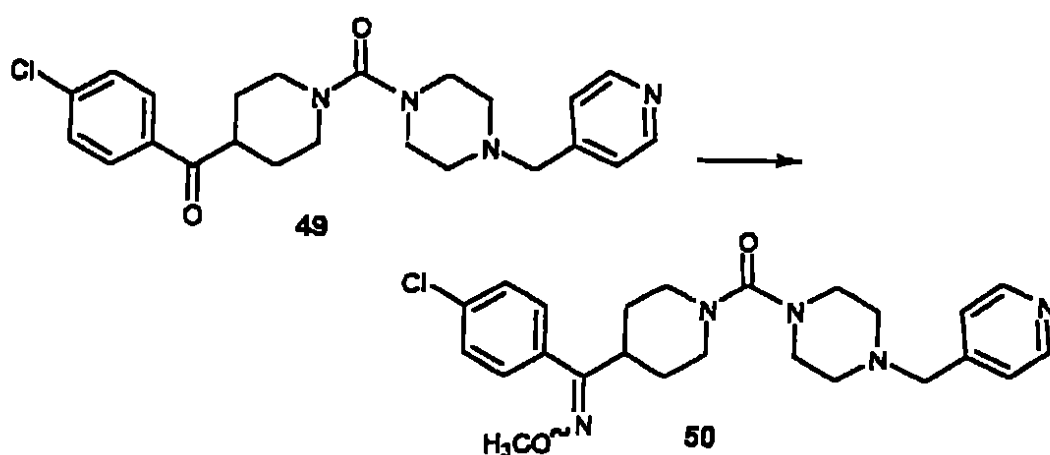
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapa 4, se convirtió el compuesto 47 (1,7 g, 6,13 mmol) al compuesto 48 (1,9 g, 100%).

Etapa 3



A una mezcla del compuesto 48 (0,57 g, 2 mmol) y el compuesto 42 (0,52 g, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se le agregó Et₃N (1,95 mL) y la reacción se enfrió a -40°C. Se agregó trifosgeno (0,2 g) y la reacción se agitó a -40°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego se lavó la reacción con NaOH 1N, salmuera, y se secó la capa orgánica. La concentración proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (10% MeOH en EtOAc) para proporcionar 49 (0,14 g, 55%).

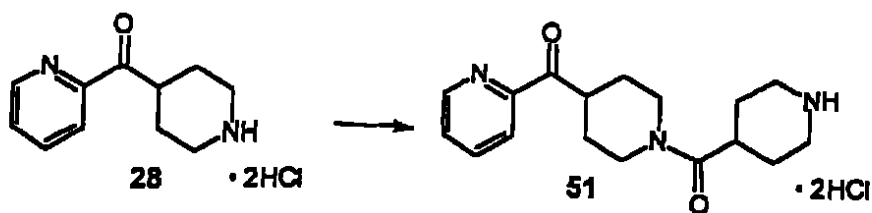
Etapas 4



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapa 6, se convirtió el compuesto 49 (0,09 g, 0,21 mmol) al compuesto 50.

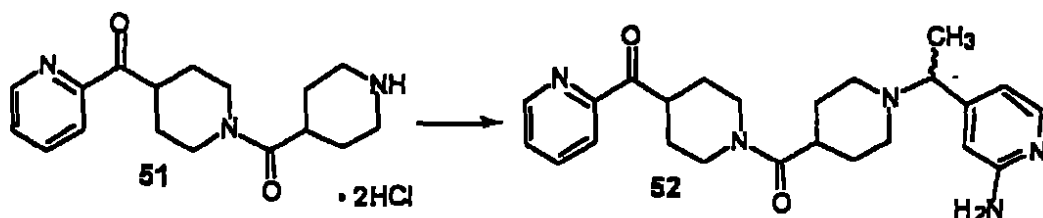
Ejemplo 10

Etapas 1



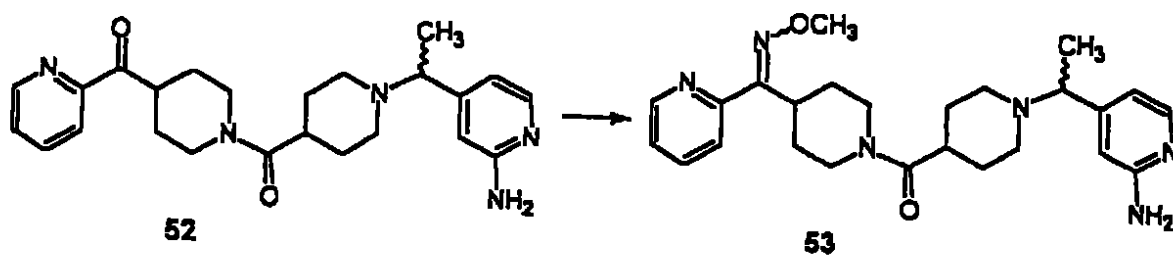
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapas 3-4, el compuesto 28 (2,6 g, 9.9 mmol) se convirtió al compuesto 51 (1,1 g).

Etapas 2



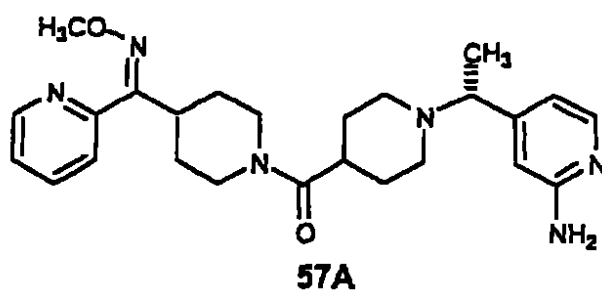
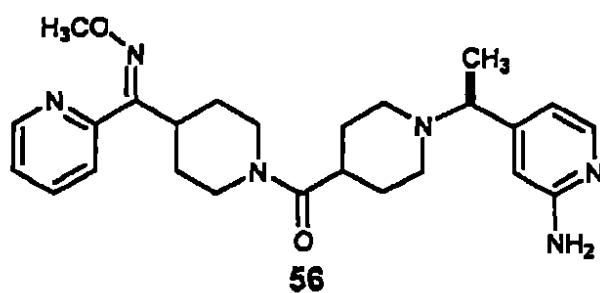
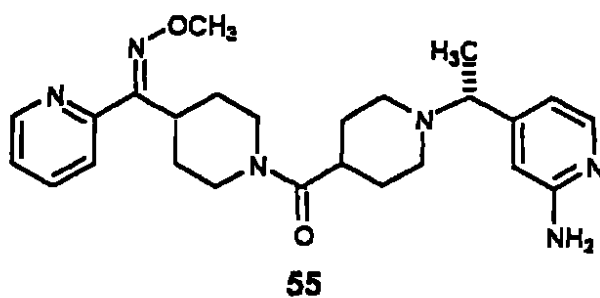
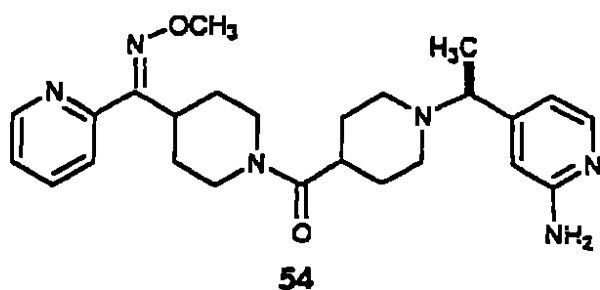
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapa 5, se hizo reaccionar el compuesto 51 (1,1 g, 2,94 mmol) con el compuesto 11 (0,59 g, 2,94 mmol) para proporcionar el compuesto 52 (0,53 g).

Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapa 7, el compuesto 52 (0,53 g, 1,26 mmol) se convirtió al compuesto 53 (0,48 g).

Etapas 4



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapa 8, pudieron obtenerse los diastereómeros del compuesto 53 usando una columna Chiralcel AD (72:2 hexano:EtOAc plus 0,5% Et₂NH). Los compuestos que se eluyen más

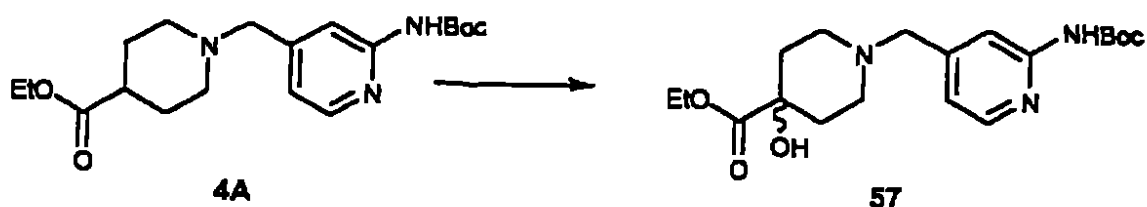
128

rápida­mente (54 y 55) fueron los isómeros de E-oxima y los compuestos que se eluyen más lentamente (56 y 57A) fueron los isómeros de la Z-oxima.

Isómero A	54	0,12 g
Isómero B	55	0,11 g
Isómero C	56	0,08 g
Isómero D	57A	0,06 g

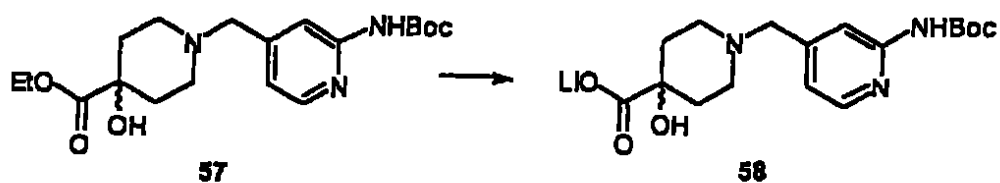
Ejemplo 11

Etapa 1



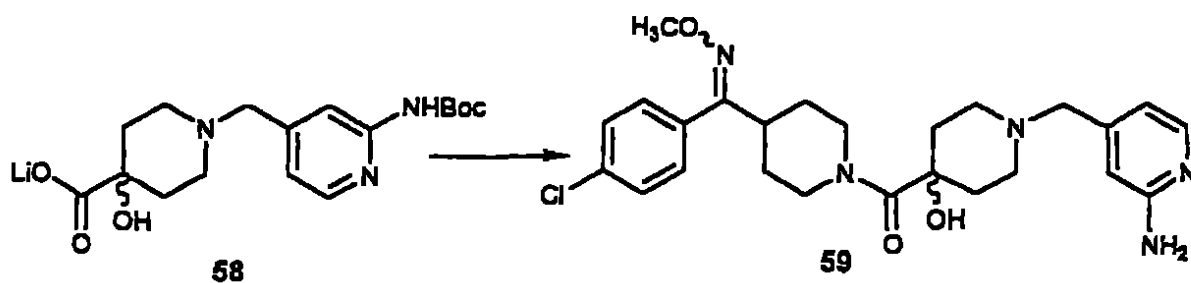
Una solución de n-BuLi (4,2 mL de una solución en hexano) en THF (25 mL) se trató a -25°C con (i-Pr)₂NH (0,69 g, 6,8 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y luego se enfrió a -70°C. Se agregó por goteo el compuesto 4A (0,82 g, 2,26 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se agitó a -70°C durante 2 horas y -50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió nuevamente a -70°C y se le agregó (1S)-(+)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina (1,04 g, 4,52 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a -70°C durante 2 horas y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó mediante adición de NH₂Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1 hexano:EtOAc) para dar 57 (0,44 g, 51%). /75

Etapas 2



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, Etapa 5, el compuesto 57 (0,42 g, 1,1 mmol) se convirtió al compuesto 58 (0,4 g).

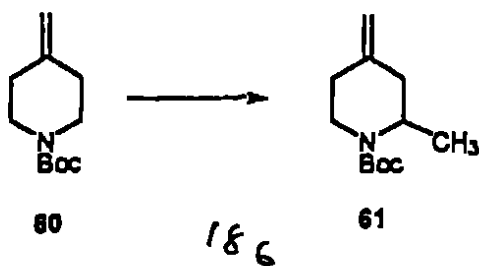
Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapas 5-8, el compuesto 58 (0,25 g, 0,7 mmol) se convirtió al compuesto 59 (0,1 g).

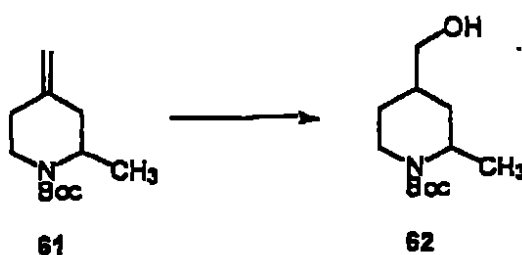
Ejemplo 12

Etapas 1



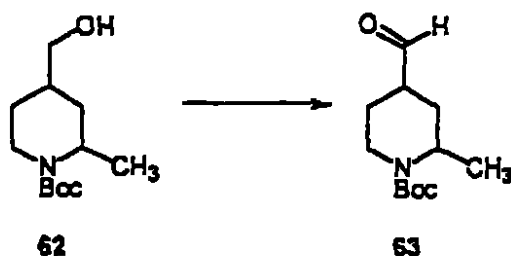
Una solución del compuesto 60 (10 g, 50,7 mmol) en éter (150 mL) a -78°C se trató secuencialmente con TMEDA (11,8 g, 101,4 mmol) y s-BuLi (58,5 mL de una solución 1.3M en hexanos, 76 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 6 horas. Luego se agregó $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$ (12,8 g, 101,4 mmol) neto, y se dejó calentar lentamente la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NaCl acuoso saturado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter y las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el residuo se cromatografió (5% EtOAc en hexano) para dar 61 (8,0 g, 75%).

Etapas 2



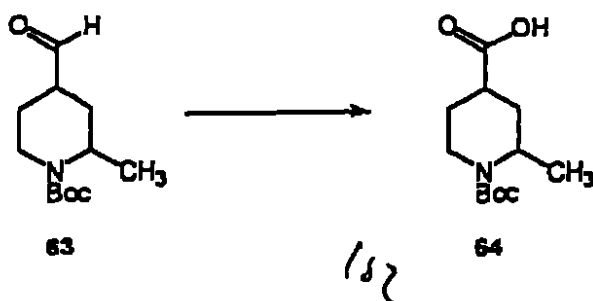
Una solución de 61 (8 g, 37,9 mmol) en THF (40 mL) a 0°C se trató por goteo con una solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (45,4 mL de una solución 1,0M en THF, 45,4 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió nuevamente a 0°C , se agregaron EtOH (13 mL), pH = 7 buffer (25 mL) y H_2O_2 (25 mL), y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo luego al vacío y el residuo se vertió en agua y CH_2Cl_2 . Se agregó NaOH acuosa al 10% y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 adicional y se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron. El residuo se cromatografió (40% EtOAc en hexano) para dar 62 (3 g). r_f

Etapas 3



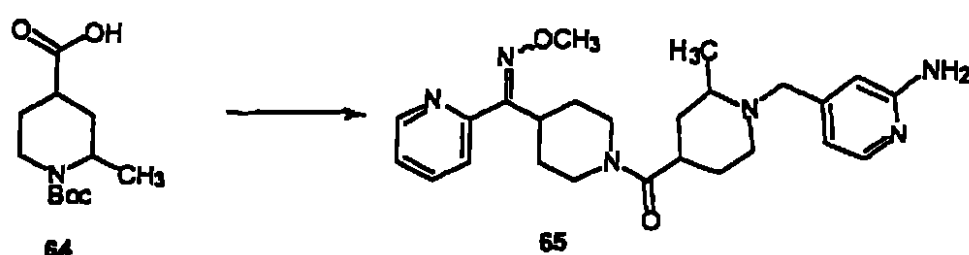
Una solución de **62** (2,8 g, 12,2 mmol) en EtOAc (30 mL) y NaBr (1,26 g, 0,12 mmol) en NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL), se enfrió a 0°C y se trató con TEMPO (0,02 g, 0,12 mmol). Después de 15 minutos, se agregó NaOCl (17,44 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se agregó Na₂S₂O₃ acuoso saturado y el pH se ajustó a 5 - 6 mediante adición de HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc y se secaron las capas orgánicas y se concentraron. El residuo se cromatografió (10 - 20% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto **63** (2,1 g, 76%).

Etapas 4



A una suspensión enfriada (0°C) de PCC (0,95 g, 4,4 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó por goteo una solución de 63 (0,5 g, 2,2 mmol). Y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó PCC adicional (1 equivalente) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió, se filtró a través de celite, y se concentró para dar 64 crudo (1,5 g) que se uso sin purificación adicional.

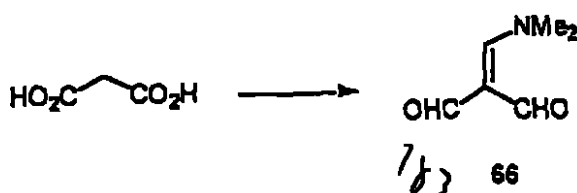
Etapas 5



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 5, Etapa 5, Ejemplo 7, Etapa 4, Ejemplo 1, Etapa 4, y Ejemplo 6, Etapas 6 y 7, se convirtió 64 (0,73 g, 3 mmol) a 65 (0,1 g).

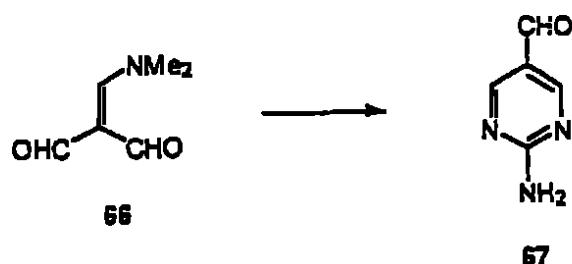
Ejemplo 13

Etapas 1



A una solución de sal de Vilsmeier, preparado mediante adición por goteo de oxiclورو de fósforo (150,0 ml; 1,61 mol) a DMF (310,4 ml; 4.01 mol) en 15 minutos y subsiguiente enfriamiento en un baño de hielo, se le agregó ácido malónico (40,1 g; 0,39 mol) en porciones durante 45 minutos. Luego se calentó la mezcla de reacción a 100°C, y se continuó la agitación durante 48 horas. Luego se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se apagó vertiéndole lentamente en una suspensión de NaHCO_3 (808 g; 9,62 mol) en agua. Se decantó de la solución el exceso de NaHCO_3 y se concentró hasta sequedad al vacío. Después de exposición al alto vacío durante 2 días, se lavó el residuo sólido repetidamente con CH_2Cl_2 hasta que la TLC indicó una completa remoción del producto. Se concentraron los extractos orgánicos combinados bajo vacío para producir 41,0 g de un aceite de un color marrón oscuro, el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

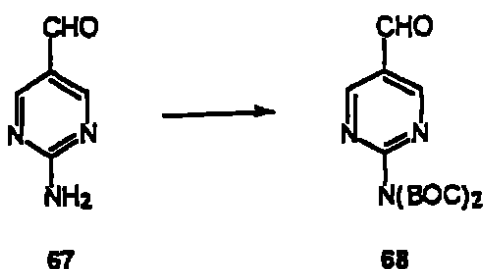
Etapa 2



A una solución de 32,5 g (256 mmol) de malondialdehído crudo 66 en 650 ml de etanol absoluto se le agregó 24,5 g (256 mmol) de clorhidrato de guanidina y 17,4 g (256 mmol) de etóxido de sodio. La mezcla de reacción se refluxó durante 4 horas, se enfrió nuevamente a temperatura ambiente, se concentró y se cargó en seco sobre gel de sílice al vacío. La cromatografía evaporativa (0-10% MeOH/20% acetona/ CH_2Cl_2) proporcionó 11,0 g (89,4 mmol; 23% a partir de ácido malónico (2 etapas)) de pirimidina 67 en forma de un sólido de color amarillo claro.

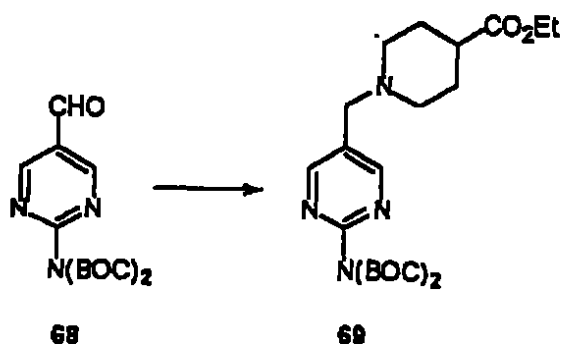
184

Etapa 3



A una mezcla de 166 mg (1,35 mmol) de aminopirimidina 67, 17 mg (0,14 mmol) de DMAP y 418 μ l (3,00 mmol) de Et_3N en 10 ml de THF se le agregaron 589 mg (2,7 mmol) de $(\text{BOC})_2\text{O}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se cargó concentrado en seco sobre gel de sílice y se cromatografió por evaporación (1-3% acetona/ CH_2Cl_2) para producir 117 mg (0,36 mmol); 27%) de 68 en forma de un aceite claro.

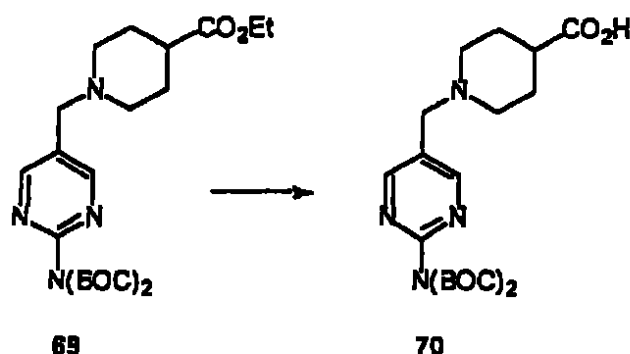
Etapa 4



A una solución de 117 mg (0,36 mmoles) de aldehído 68 en 7 ml de CH_2Cl_2 se le agregaron 67 μ l (0,43 mmoles) de isonipecotato de etilo y 5 μ l de ácido acético. 30 minutos después se introdujeron 153 mg (0,72 mmoles) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 acuoso, se secó y se concentró, y el residuo crudo se cromatografió por cromatografía evaporativa (0-4% de NH_3

saturado en MeOH/CH₂Cl₂ para producir 133 mg (0,29 mmoles; 81%) de 69 en forma de una película blanca.

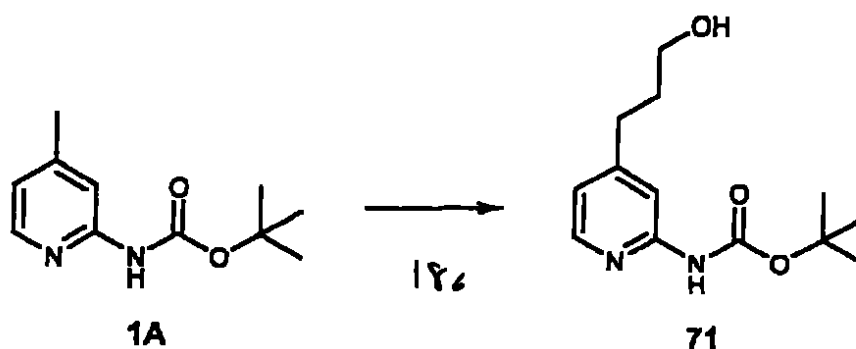
Etapas 5



A una solución de éster 69 en 5 ml de una mezcla de 3:1 : 1 de THF – agua – metanol se le agregaron 11 mg (0,44 mmoles) de LiOH. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se expuso a alto vacío para obtener 134 mg de ácido crudo 70 en forma de un sólido amarillento que se usó sin purificación.

Ejemplo 14

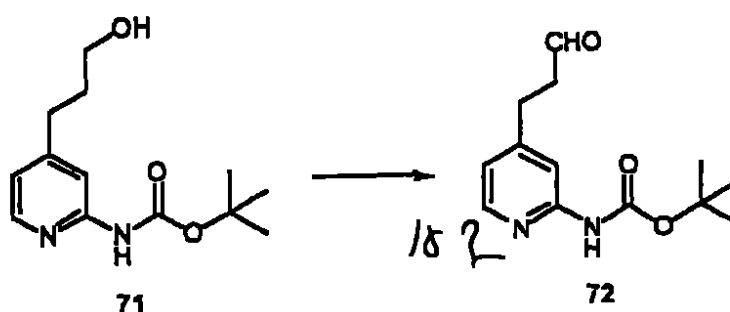
Etapas 1



A una solución a -78°C de 2,36 g (11,4 mmoles) de picolina 1A en 70 ml de THF se le agregaron 16,3 ml de una solución de BuLi 1,4 M (22,8 mmoles) en hexanos en porciones, durante 10 minutos.

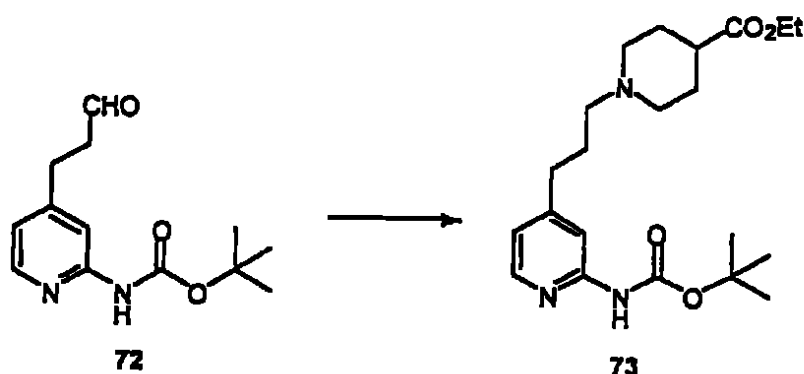
Luego se dejó calentar la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, lo cual dio como resultado la formación de un precipitado de color naranja. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C , y se hizo burbujear óxido de etileno a través de la solución durante 1 minuto, seguido de agitación durante 5 minutos. Se repitió esta secuencia en dos etapas ocho veces. Luego la mezcla se dejó calentar a -50°C , se agitó a esa temperatura durante 40 minutos, se apagó con 1,34 ml (23 mmoles) de AcOH y se dejó calentar a temperatura ambiente. La dilución con agua fue seguida de extracción con EtOAc, concentración de la fase orgánica, y cromatografía evaporativa del residuo crudo (10-15% de acetona/ CH_2Cl_2 para producir 1,50 g (5,95 mmoles, 53%) de 71 en forma de un sólido blanco.

Etapas 2



A una solución a -60°C de 628 μl (7,2 mmoles) de cloruro de oxalilo en 20 ml de CH_2Cl_2 se le agregaron por goteo 1,03 ml (14,5 mmoles) de DMSO. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos a -55°C , se introdujo una solución de 1,50 g (5,95 mmoles) de alcohol 71 en 20 ml de CH_2Cl_2 durante un periodo de 15 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos, a -55°C , seguida de adición de 4,18 ml (30,0 mmoles) de Et_3N y se agitó durante otros 15 minutos mas. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La extracción con CH_2Cl_2 fue seguida de concentración de la fase orgánica y cromatografía evaporativa (1-15% de acetona/ CH_2Cl_2) para producir 1,00 g (4,00 mmoles; 67%) de 72 en forma de un sólido blancuzco.

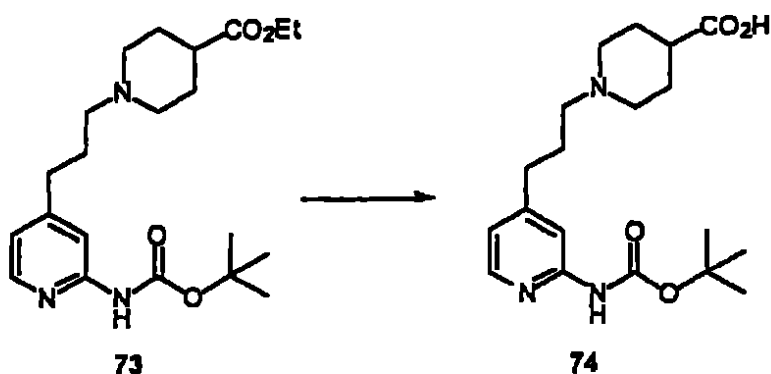
Etapas 3



A una solución de 1,00 g (4,0 mmoles) de aldehído 72 en 25 ml de CH_2Cl_2 se le agregaron 617 μl (4,8 mmoles) de isonipecotato de etilo seguido de una gota de AcOH . Luego se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se introdujeron 1,70 g (8,0 mmoles) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO_3 saturado acuoso, se diluyó con agua y se

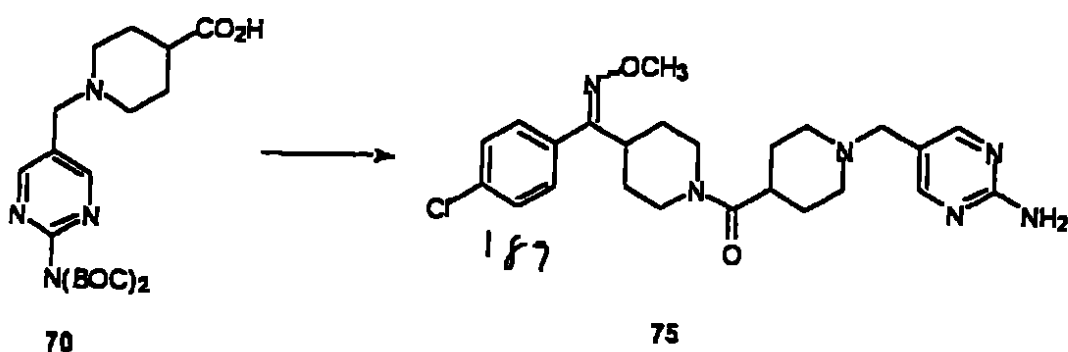
extrajo con CH_2Cl_2 . La concentración y cromatografía evaporativa (0 - 4% de NH_3 saturado en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporcionó 1,41 g (3,6 mmoles; 90%) de 73 en forma de un sólido blanco.

Etapas 4



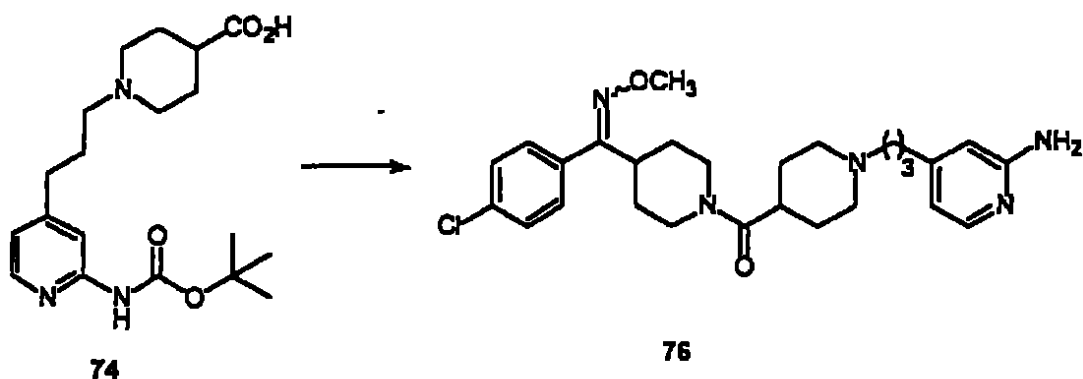
A una solución de 534 mg (1,47 mmoles) de éster 73 en 4 ml de una mezcla 3:1: 1 de THF – agua – metanol, se le agregaron 60 mg (2,50 mmoles) de LiOH . La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se expuso a alto vacío para obtener 540 mg de ácido crudo 74 en forma de un sólido blanco el cual se usó sin purificación.

Ejemplo 15



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapas 5, 6 y 7, se convirtió 70 a 75.

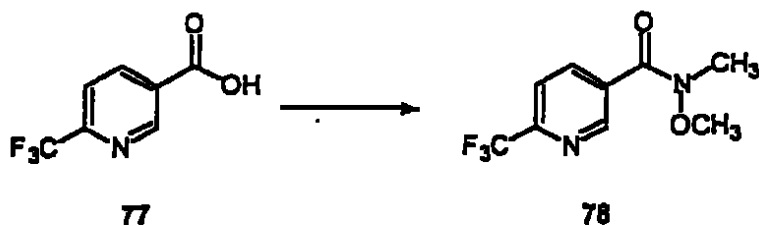
Ejemplo 16



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapas 5,6 y 7, se convirtió 74 a 76.

Ejemplo 17

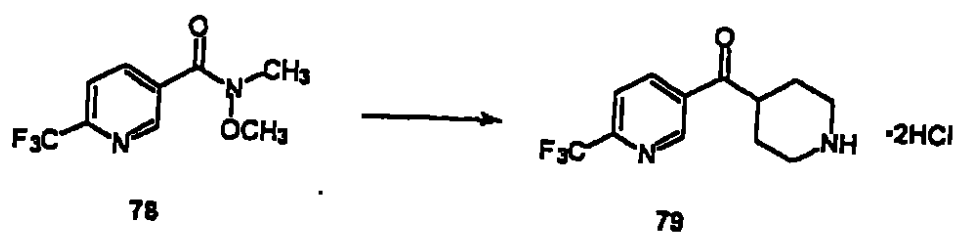
Etapas 1



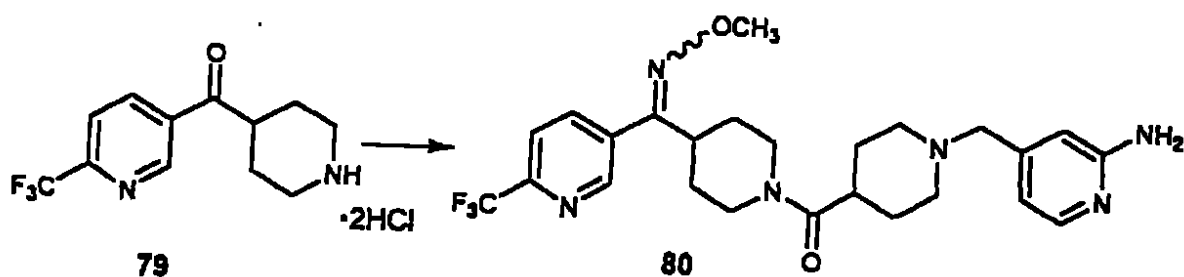
A una solución de 77 (0,73 g, 3,82 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le agregó (COCl)₂ (0,41 ml, 4,58 mmoles) seguido de DMF (0,1 ml) y la reacción se mantuvo a 40°C durante 3 horas. La reacción se concentró luego para proporcionar un sólido de color castaño que se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agregaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,56 g, 5,73 mmoles) y DIPEA (1,33 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se

apagó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía para dar 78 (3,2 g, 84%).

Etapas 2



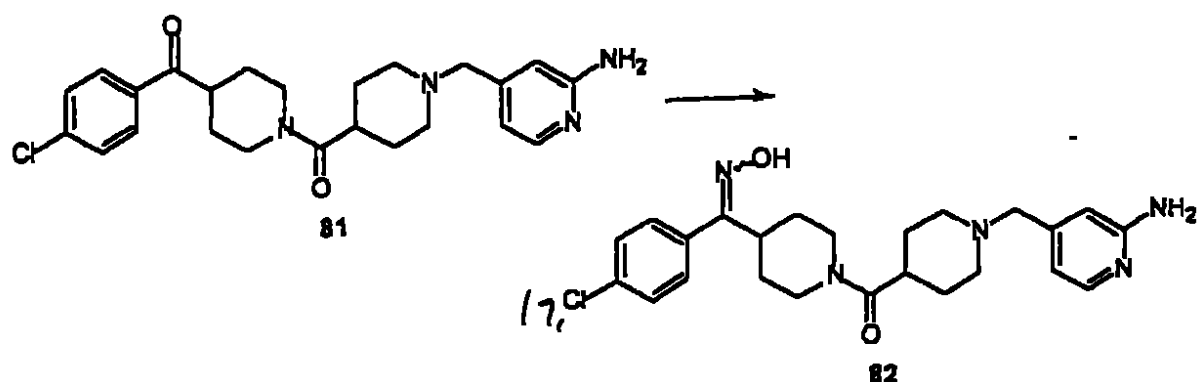
Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapas 5, 6 y 7, 79 (0,38 g, 1,49 mmoles) se convirtió a 80 (0,24 g).

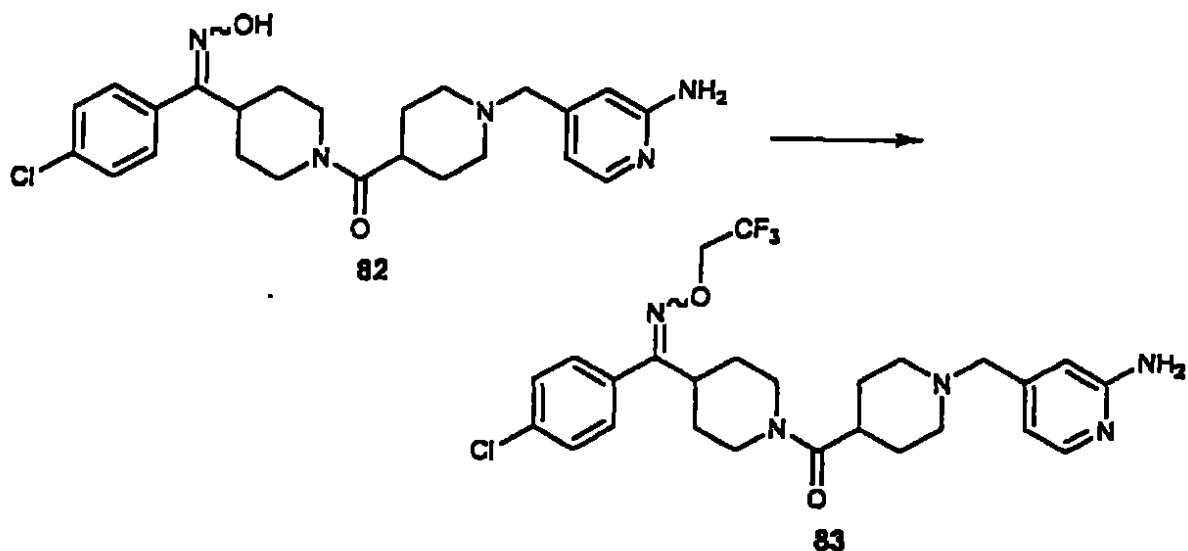
Ejemplo 18

Etapas 1



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapa 7, **81** (0,36 g, 0,53 mmoles; sintetizado de la misma manera que el compuesto **30**), se convirtieron a **82** (0,34 g, 63%).

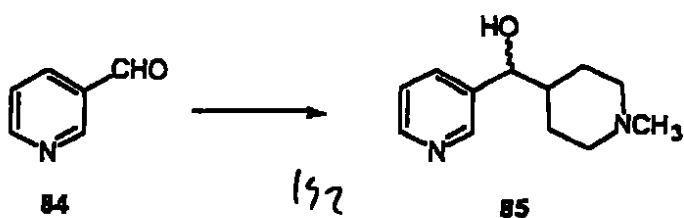
Etapa 2



A una solución de **82** (0,115 g, 0,25 mmoles) en DMF (4 ml) se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,03 g, 0,76 mmoles). Después de 5 horas a temperatura ambiente se agregó $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (0,069 g, 0,3 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo 3 veces con agua para remover el DMF. Se secó la capa orgánica y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía (10% MeOH/ NH_3 en EtOAc) para dar **83** (0,08 g, 30%).

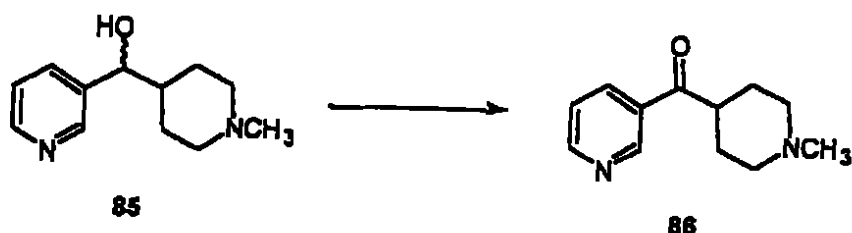
Ejemplo 19

Etapa 1



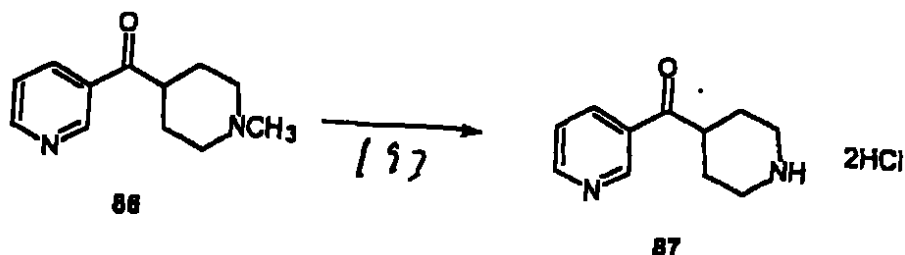
A una solución de 17 (0,21 mmoles, 100 ml de THF, -10°C) se le agregó 84 (0,14 mmoles) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se tornó muy viscosa. Se agregó THF adicional (100 ml) y la suspensión de color amarillo se calentó a partir de -10°C hasta 10°C durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de 100 ml de NH_4Cl saturado y 100 ml de H_2O . Se extrajo una vez con EtOAc (300 ml) y ocho veces con CH_2Cl_2 (150 ml). Se secó sobre MgSO_4 sólido y se filtró. Se concentró y evaporó por cromatografía con gel de sílice (3 a 10% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2) para obtener 85 (11 g, rendimiento: 38%).

Etapas 2



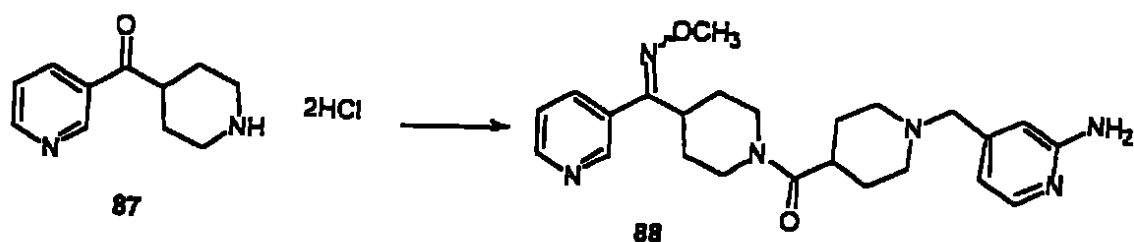
A una mezcla de 85 (9,2 g) y MnO_2 (42 g) se le agregaron 200 ml CH_2Cl_2 , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó MnO_2 adicional (20 g) y la reacción se agitó durante 24 horas mas. Se separó por filtración el MnO_2 y la reacción se concentró y evaporó sobre gel de sílice (5% y 10% de MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2) para dar 86 (3,1 g, rendimiento: 33%).

Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, etapa 2, 86 (3,1 g) se convirtió a 87 (2,0 g, rendimiento: 68%).

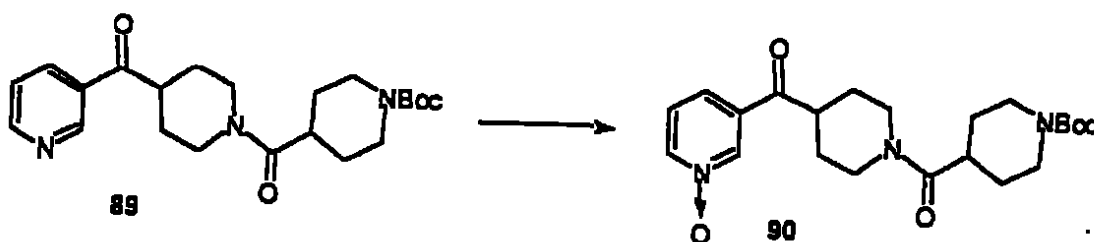
Etapas 4



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, etapas 3, 4, 5 y 6, 87 se convirtió a 88.

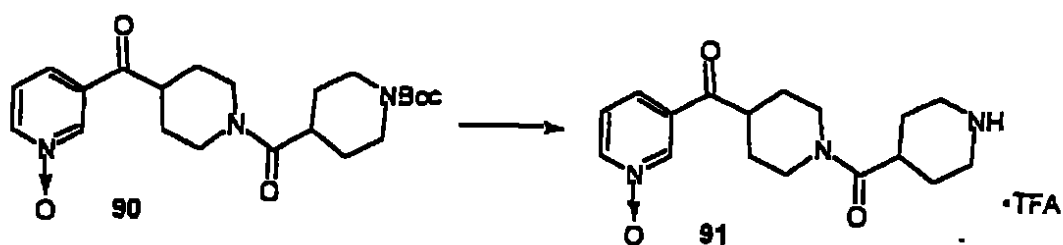
Ejemplo 20

Etapas 1



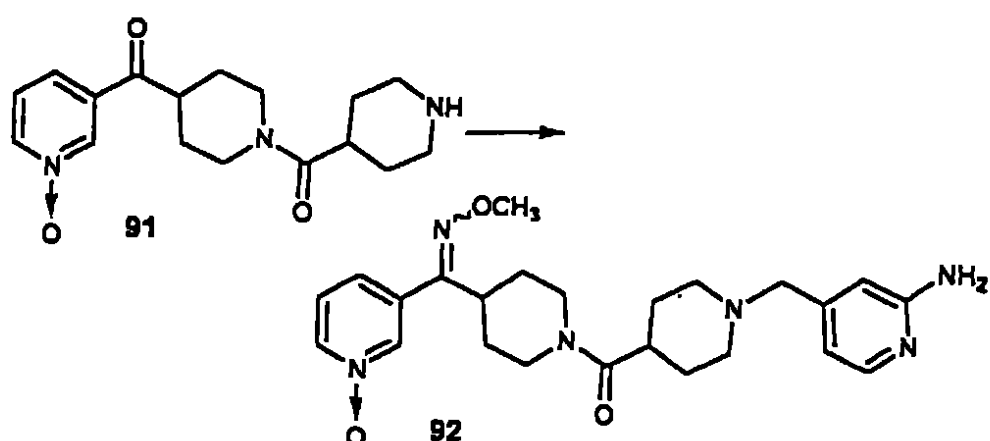
A una solución del compuesto 89 en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C se le agregó m-CPBA (0,54 g) y la reacción se agitó a 0°C durante 25 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se le agregó 40% de NH₄OH (12 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separó y extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (10 ml). Se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía evaporativa (5% de MeOH(NH₃)/CH₂Cl₂) proporcionó 90 (0,67 g, 80%).

Etapa 2



A una solución de 90 (0,65 g) en CH_2Cl_2 (6 ml) a -10°C se le agregó TFA (6 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora desde -10°C hasta 0°C . Se concentró y se sometió a azeotropía dos veces con tolueno (20 ml), y se concentró hasta sequedad para obtener 91 en forma de un aceite gomoso que se usó tal cual.

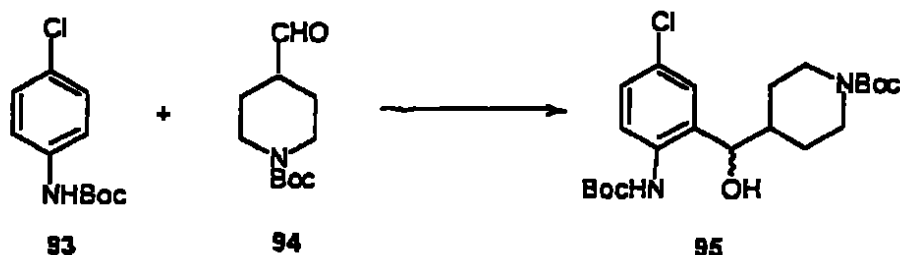
Etapa 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, etapas 5 y 6, 91 se convirtió a 92.

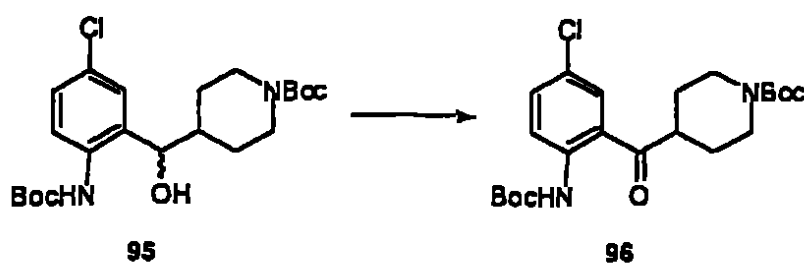
Ejemplo 21

Etapas 1



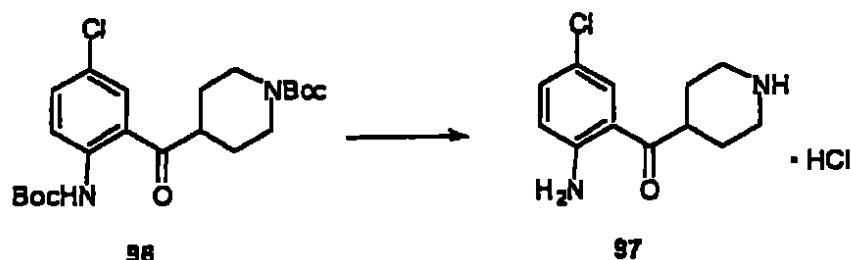
A una solución de 93 (5,17 g, 22,7 mmoles) en THF (100 ml) a -50°C se le agregó s-BuLi (38,4 ml de una solución de 1,3M en hexano, 49,9 mmoles) por goteo. Al cabo de 1,5 horas a -40°C , la reacción se enfrió nuevamente a -50°C y se agregó 94 (4,84 g, 22,7 mmoles) en THF (20 ml). Después de 2,75 horas a -50°C , se agregó ácido acético glacial seguido de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas (MgSO_4) se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna evaporativa (1% a 3% MeOH/ NH_3 en CH_2Cl_2) para dar 95 (6,35 g, 63%).

Etapas 2



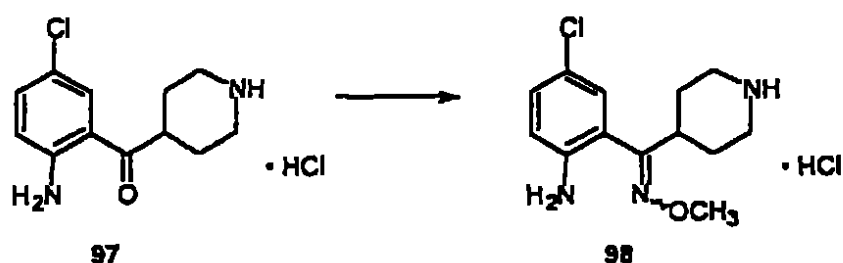
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 12, etapa 3, 95 (5,34 g, 12,11 mmoles) se convirtió a 96 (4,71 g, 75%). / 5 /

Etapla 3



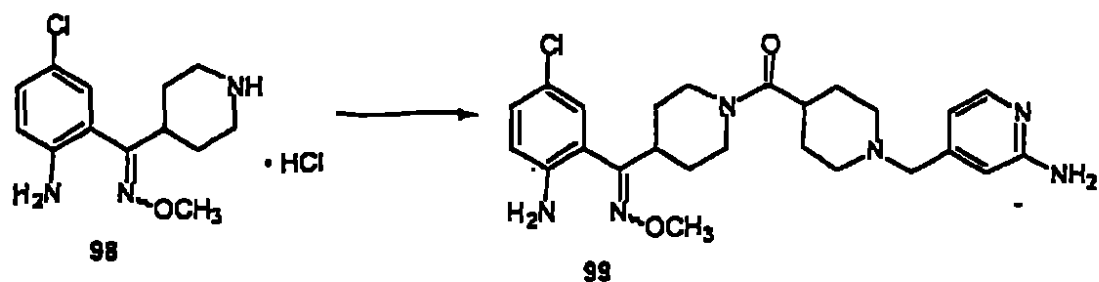
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapa 4, 96 (3,7 g, 8,43 mmoles) se convirtió a 97 (3,08 g, >100%) que se usó tal cual para la etapa siguiente.

Etapla 4



Se combinaron el compuesto 97 (0,7 g, 2,25 mmoles), $\text{H}_2\text{NOCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (0,94 g, 11,23 mmoles) y NaOAc (1,47 g, 17,97 mmoles) se combinaron en 1-pentanol (20 ml) y agua (2 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaOH 0,5 N. Se extrajo EtOH al vacío, se agregó agua adicional (15 ml), y la reacción se extrajo con 10% de EtOH en CH_2Cl_2 , (180 ml, de volumen total). Se secaron los extractos orgánicos combinados y se concentraron para dar 98 (0,55 g, 92%). 157

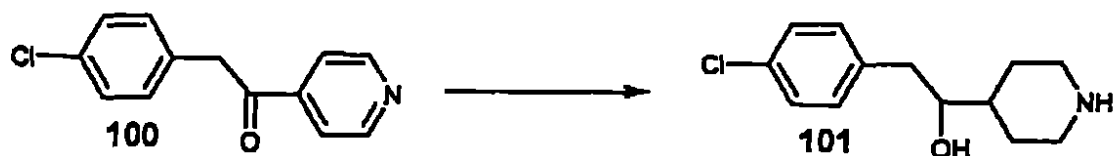
Etapas 5



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapas 5, 6 y 7, se convirtió 98 a 99.

Ejemplo 22

Etapas 1



preparado de acuerdo con:

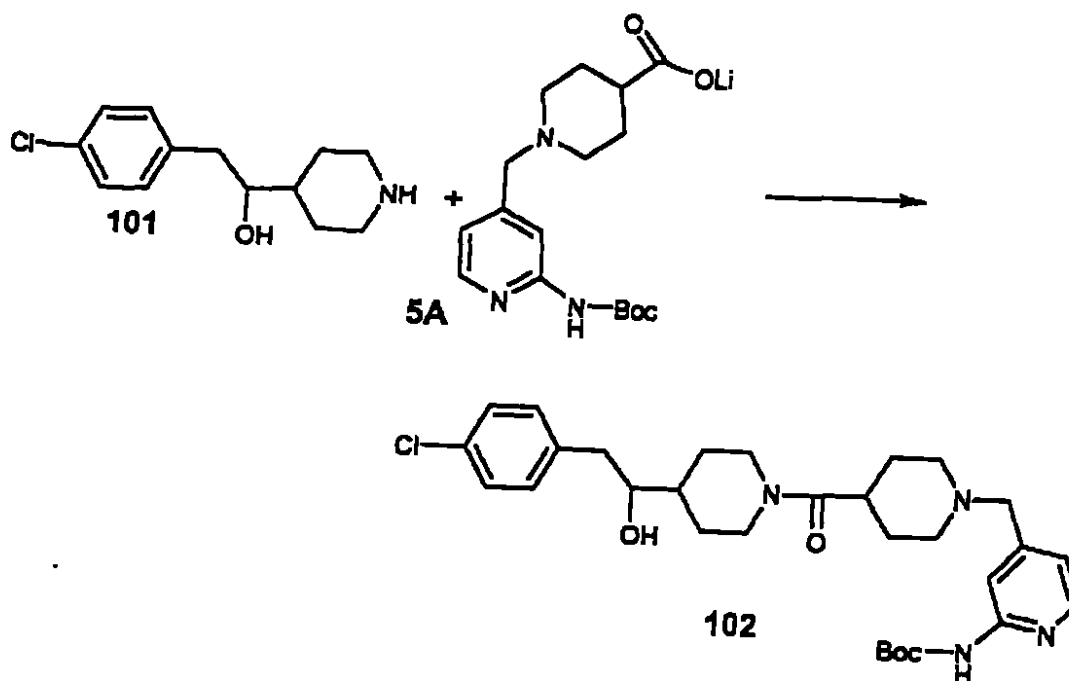
J. Org. Chem., 1968,

33(6), 2388

Una solución de 2,2 g (9,5 mmoles) de 100 en 75 ml, de ácido acético glacial se hidrogenó en presencia de 0,5 g de 10% p/p de platino sobre carbón durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró por evaporación bajo presión reducida para producir un residuo sólido que se basificó con NaOH 0,5N y se extrajo con cloruro de metileno (CH_2Cl_2). Se secaron los extractos de cloruro de metileno sobre MgSO_4 anhidro y

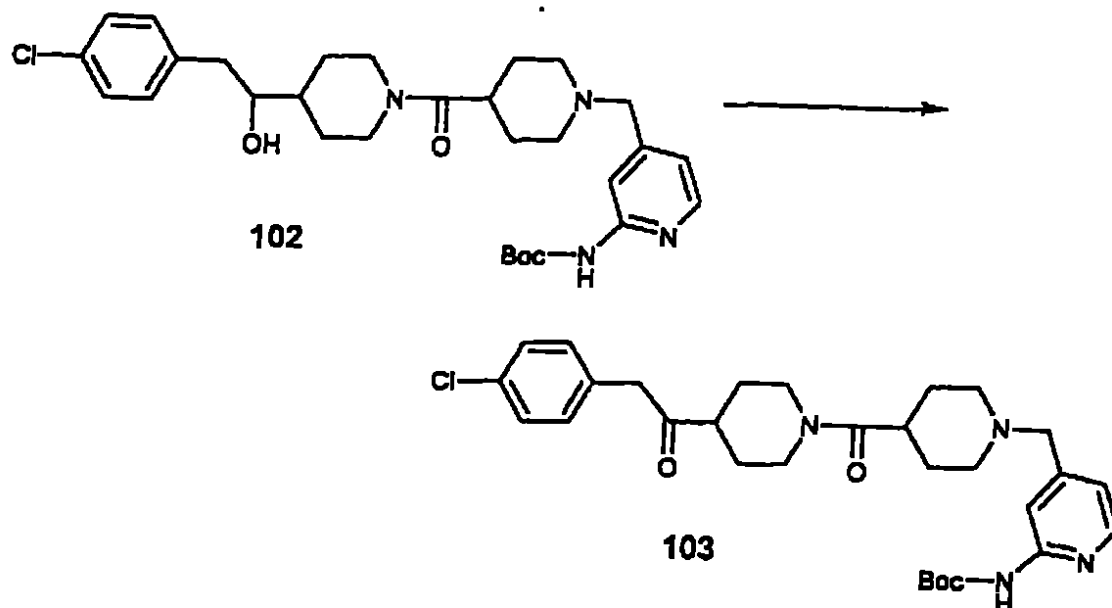
se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía evaporativa eluido con 10 – 30% de 7N NH_3 -MeOH en CH_2Cl_2 para dar 0,82 g de 101 (p.f. 158-163 OC). LCMS m/z 240 (MH^+).

Etapas 2



Una mezcla de 0,12 g (0,52 mmoles) de 101, 0,2 g (0,52 mmoles) de 5A, 0,67 g (0,5 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), y 0,11 g (0,57 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (DEC) en 7 ml de dimetilformamida anhidra (DMF) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró para producir 0,28 g de 102 en forma de un sólido blanco (p.f. 110-115°C). LCMS m/z 557 (MH^+).

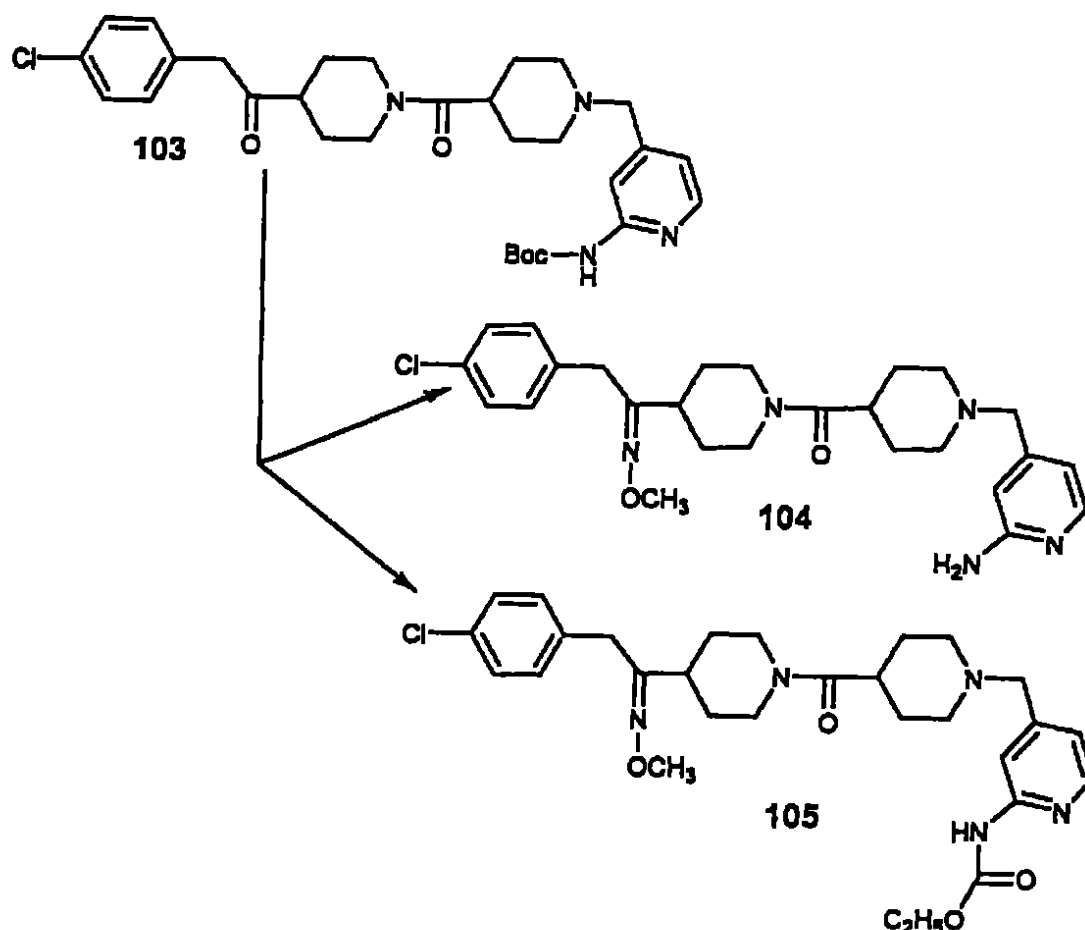
Etapas 3



A una solución agitada de 0,34 g (2,7 mmoles) de cloruro de oxalilo en 3 ml de CH_2Cl_2 anhidro a -70°C se le agregó 0,44 g (5,7 mmoles) de metilsulfóxido anhidro en 2 ml de CH_2Cl_2 . Después de agitar a -70°C durante 10 minutos, se agregaron a la mezcla de reacción 1,2 g (2,15 mmoles) de 102 en 10 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla agitada se mantuvo a 70°C durante 0,5 horas, se mezcló con 1,8 ml (13 mmoles) de trietilamina, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente por sí misma. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, y se concentraron para producir 1,18 g de 103 en forma de cristales. LCMS m/z 555 (MH^+).

20°

Etapas 4



Una solución de 0,8 g (1,44 mmoles) de **103** y 0,6 g (7,2 mmoles) de clorhidrato de metoxilamina en 40 ml de etanol y 40 ml de piridina se calentaron bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo/éter y se lavó con agua. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a 0,65 g de un residuo viscoso que se disolvió en 8 ml de ácido trifluoracético y 8 ml de CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente 2 d.

97

durante 18 horas. La solución se concentró y el residuo se basificó con NaHCO_3 1N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron hasta un residuo gomoso. La purificación de este residuo por cromatografía evaporativa con 5 - 8% de NH_3 7N-MeOH en CH_2Cl_2 produjo 0,151 g de 104 en forma de una goma, LCMS m/z 484 (MH^+) y 0,146 g de 105 en forma de cristales. LCMS m/z 556 (MH^+).

Mezclando una solución de 0,056 g de la base libre de 104 en acetato de etilo con una solución de 0,04 g de ácido maleico en acetato de etilo se produjo un precipitado, el cual fue aislado por filtración para proporcionar 0,06 g de la sal de dimaleato de 104 (p.f. 155-160°C).

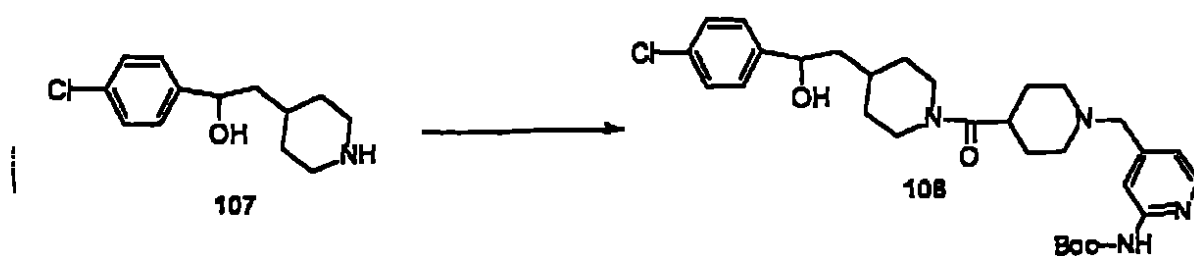
Ejemplo 23

Etapas 1



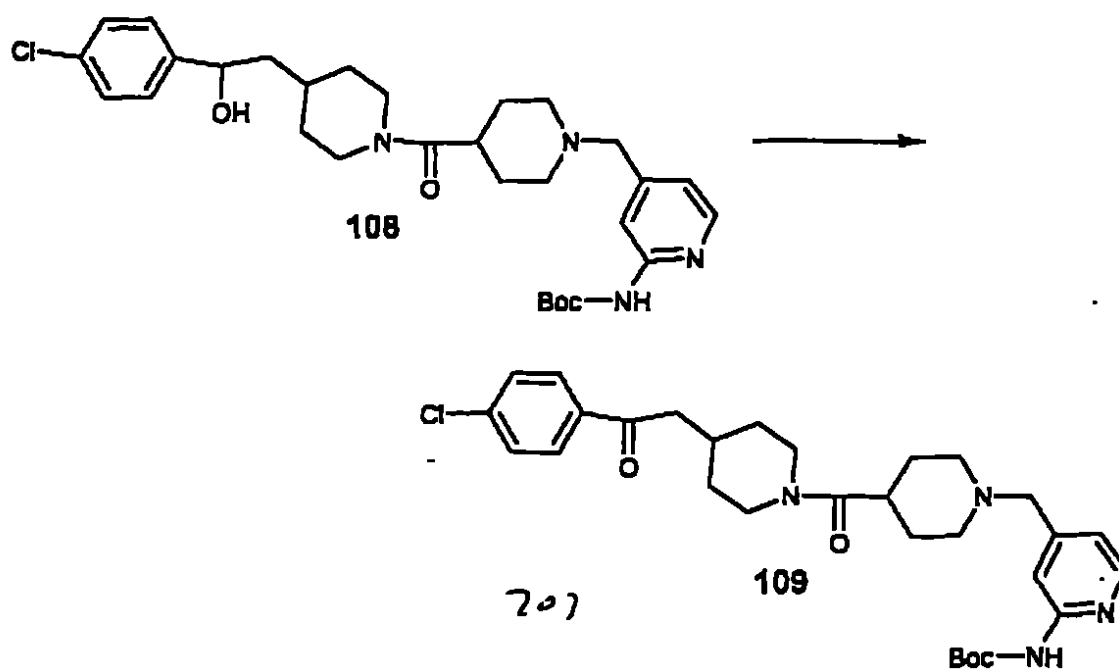
Se redujeron 2,4 g (10. mmol) de 106 de manera similar a la descrita en el Ejemplo 22, etapa 1, para dar 1,5 g de 107 en forma de un semi-sólido. LCMS m/z 240 (MH^+).
2022

Etapa 2



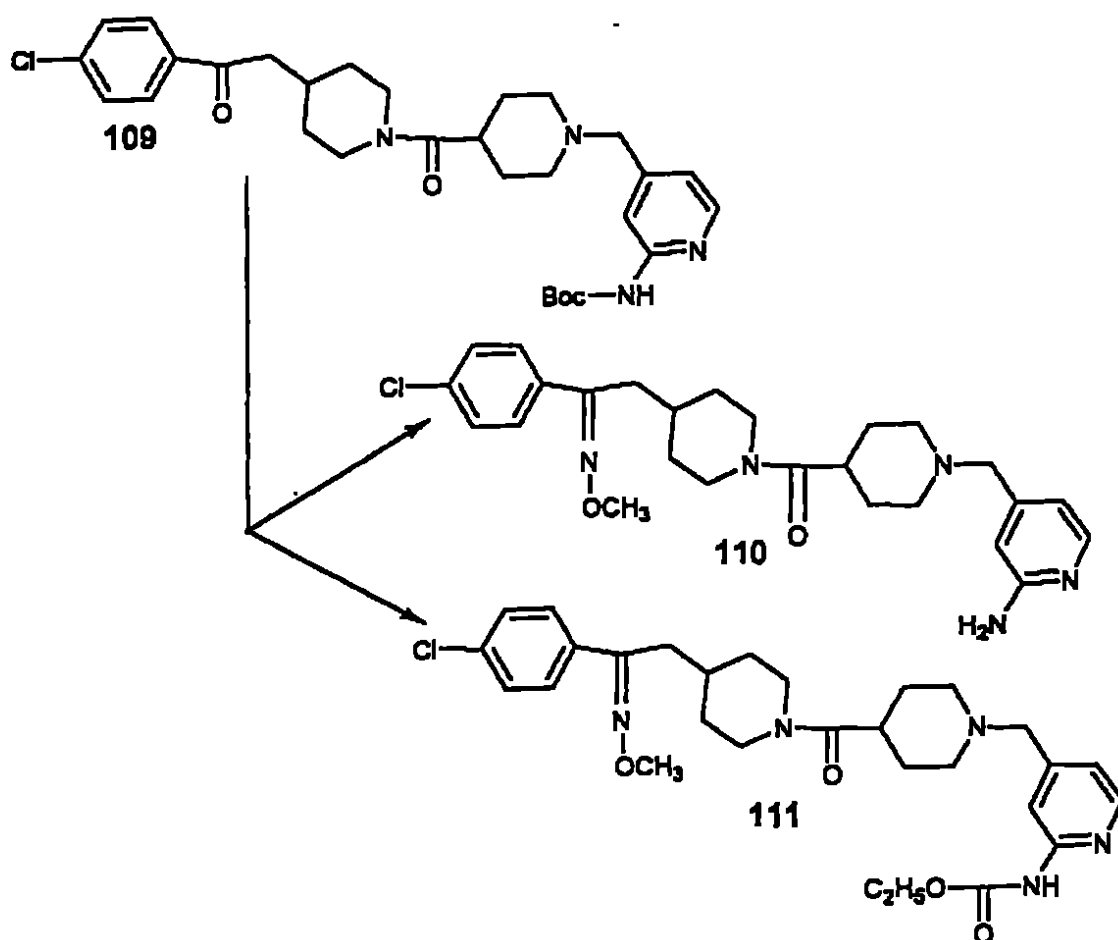
Se acoplaron 1,5 g (6,31 mmol) de 107 con 3 de manera similar a la descrita en el Ejemplo 22, etapa 2, para obtener 3 g de 108 en forma de un sólido (p.f. 104-106°C) LCMS m/z 557 (MH⁺).

Etapa 3



Se oxidaron 1,17 g (2,1 mmol) de 108 de manera similar a la descrita en el Ejemplo 22, etapa 3 para obtener 0,7 g de 109 en forma de un cristal. LCMS m/z 557 (MH⁺).

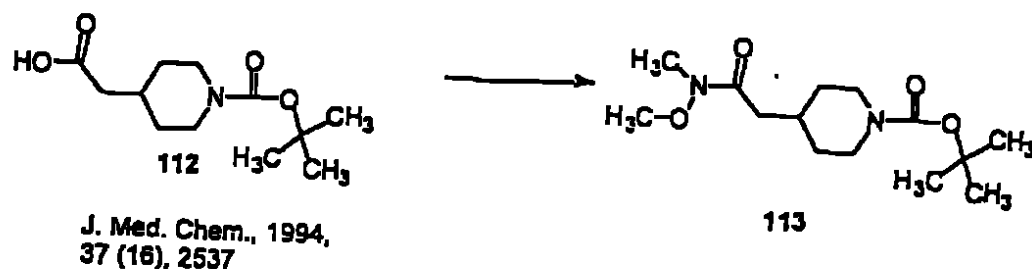
Etapas 4



Se hicieron reaccionar 0,32 g (0,58 mmol) con 0,6 g (7,2 mmol) de clorhidrato de metoxilamina de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 22, etapa 4, para proporcionar 0,065 g de 110 en forma de una goma, LCMS m/z 484 (MH⁺) y 0,12 g de 111 en forma de un cristal, LCMS m/z 556 (MH⁺).

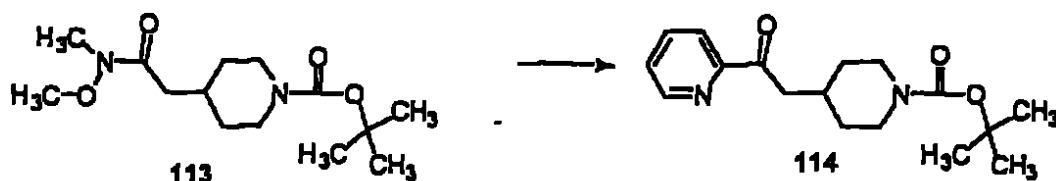
Ejemplo 24

Etapas 1



Una mezcla de 18 g (74 mmol) de 112, 7,2 g, (74 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, 19,4 g (15 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, 1,1 g (8 mmol) de HOBt y 14,2 g (74 mmol) de DEC en 80 mL de DMF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con 1% de NaHCO_3 y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para dar 15,5 g de 113 en forma de un aceite. LCMS m/z 287 (MH^+).

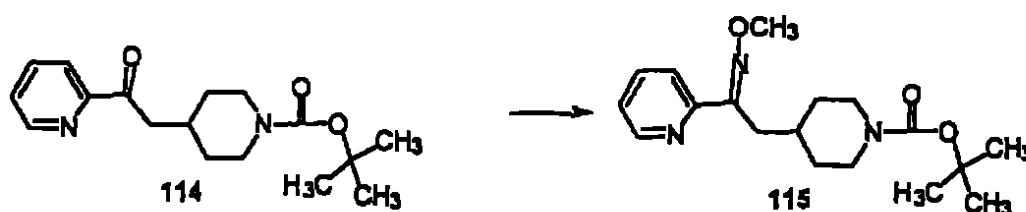
Etapas 2



A una solución agitada de 2,9 g (18 mmol) de 2-bromopiridina en 30 mL de THF anhidro a -78°C se le agregaron 7,5 mL de una solución 2,5M de n-BuLi en hexano por goteo durante 0,5 horas. Después de agitar a -78°C durante 1 hora,

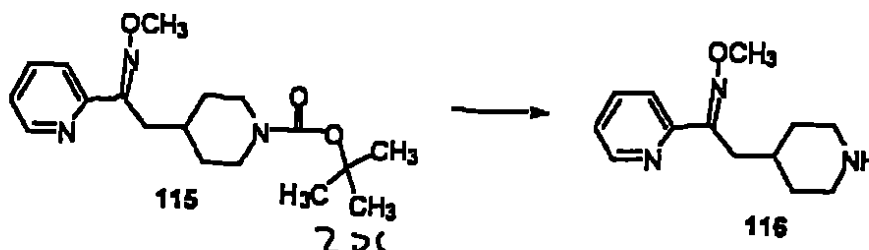
se agregó a la mezcla de reacción una solución de 5,1 g (17,8 mmol) de 113 en 15 mL de THF. La mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 48 horas, se mezcló con NH_4Cl acuoso saturado, y se extrajo con éter. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para producir 5,7 g de 114 en forma de un aceite. LCMS m/z 305 (MH^+).

Etapas 3



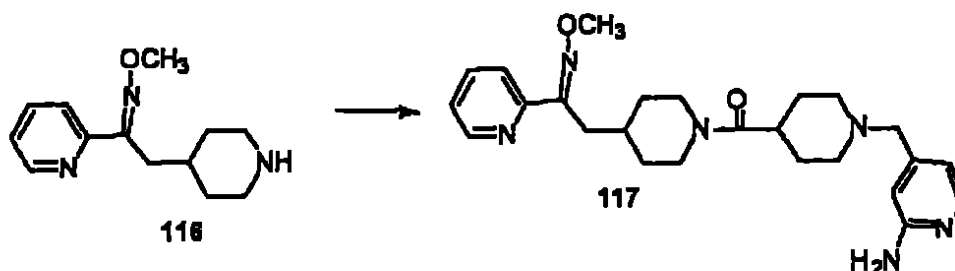
Una solución de 3,15 g (10,4 mmol) de 114 y 3,47 g (41,6 mmol) de clorhidrato de metoxilamina en 30 mL de etanol y 30 mL de piridina se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en éter y se lavó con agua. La solución orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para dar 2,5 g de 115 en forma de un aceite. LCMS m/z 334 (MH^+).

Etapas 4



Una solución de 2,4 g (7.2 mmol) de 22 en 20 mL de CH_2Cl_2 y 20 mL de ácido trifluoracético se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró. El residuo se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para dar 1,41 g de 23 en forma de cristales. LCMS m/z 234 (MH^+)

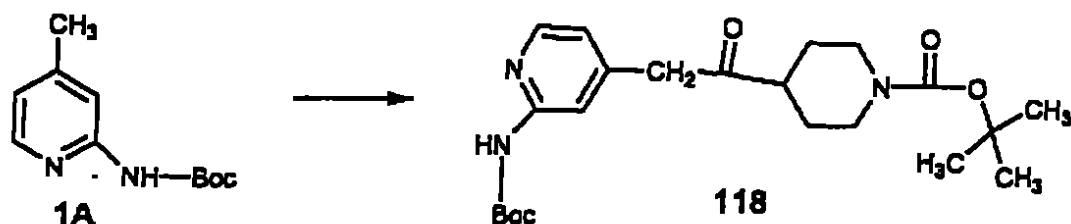
Etapas 5



Una mezcla de 0,466 g (2 mmol) de 116, 0,517 g (2,2 mmol) de 5A, 0,276 g (2 mmol) de HOBt y 0,46 g (2,4 mmol) de DEC en 20 mL de DMF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró por evaporación bajo presión reducida a una temperatura del baño de 25-45°C y el residuo se cromatografió con 4% de (7N $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) en CH_2Cl_2 para producir 0,48 g de un jarabe que se disolvió en 15 mL de EtAc-EtOH (3:1 v) y se mezcló con una solución de 0,26 g de ácido maleico en 10 mL de EtAc-EtOH (1:1). El precipitado resultante se filtró para producir 0,35 g de la sal de maleato de 117 (p.f. 160-163°C). LCMS m/z 451 (MH^+).

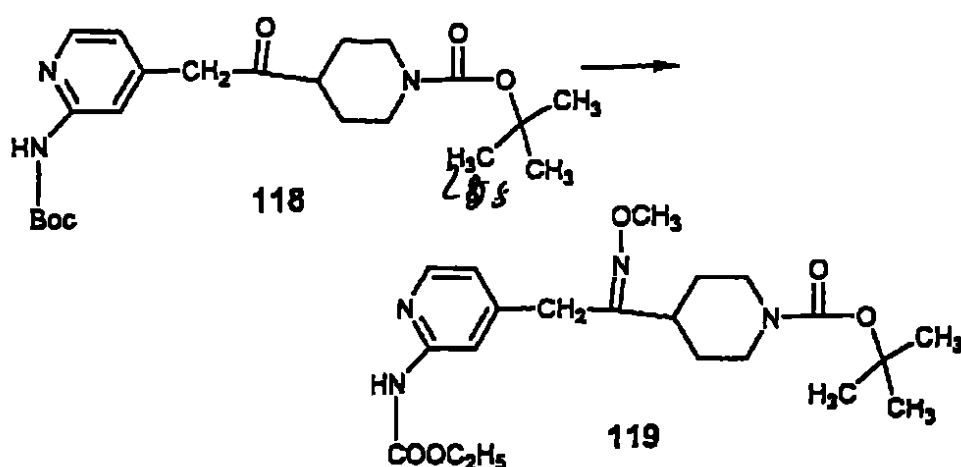
Ejemplo 25

Etapas 1



A una solución agitada de 4,16 g (20 mmol) de 1A en 80 mL de THF anhidro a -78°C se le agregaron por goteo 17 mL de una solución 2,5M de n-BuLi en hexano durante 25 minutos. Después de agitar desde -78°C a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó a la mezcla de reacción una solución de 6g (22 mmol) de 26 en 100 mL de THF anhidro y se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se mezcló con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtAc. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para producir 6,1 g de 118 (p.f. $146-149^{\circ}\text{C}$). LCMS m/z 420 (MH^+)

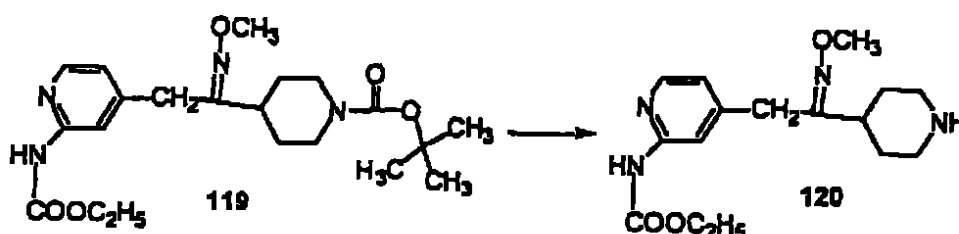
Etapas 2



104

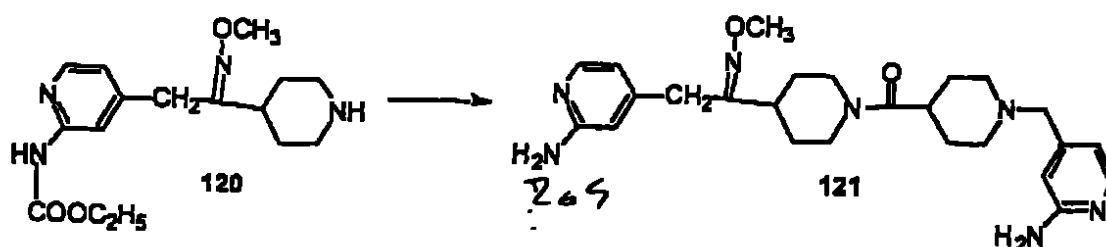
Una solución de 3,71 g (8,8 mmol) de 118 y 3,7 g (44 mmol) de clorhidrato de metoxilamina en 40 mL de piridina y 40 mL de etanol se calentó bajo reflujo durante 2 días. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaCl. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para dar 2,6 g de 119 en forma de cristales. LCMS m/z 421 (MH⁺)

Etapas 3



Una solución de 0,9 g (2,14 mmol) de 119 en 10 mL de CH₂Cl₂ y 10 mL de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta un residuo sólido, el cual se trituró con CH₃CN y se filtró para producir 0,29 g de 120 (p.f. 200-205°C) LCMS m/z 321 (MH⁺)

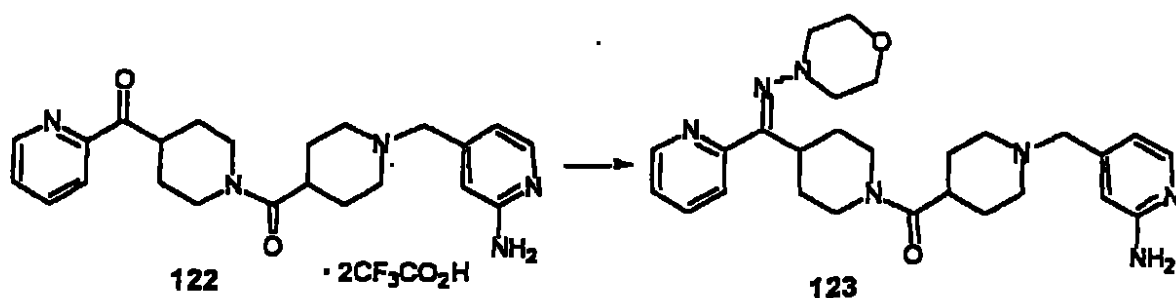
Etapas 4



Se acopló 0.1 g (0,31 mmol) de 120 y 0,83 g (0,35) de 5A de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 24, etapa 5 para producir 0,12 g de la sal de maleato de 121 (p.f. 170-173°C). LCMS m/z 538 (MH⁺)

Ejemplo 26

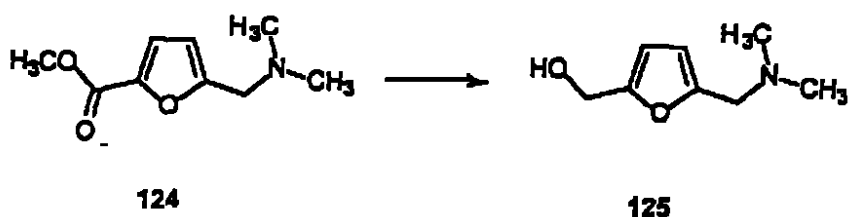
Etapas 1



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapa 7, se convirtió 122 (0,26 g, 0,41 mmol) a 123 (0,08 g, 40%)

Ejemplo 27

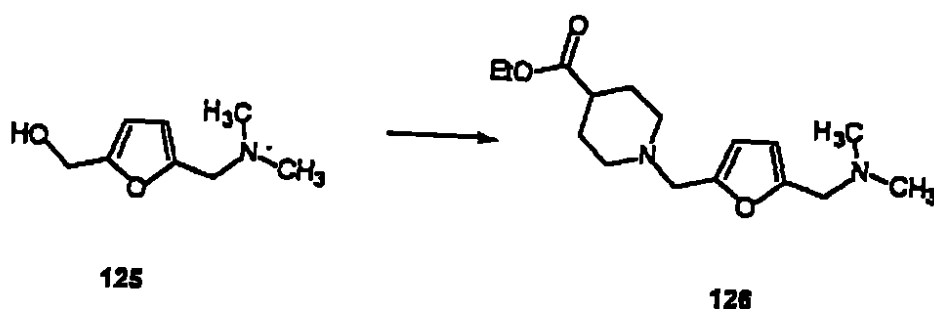
Etapas 1



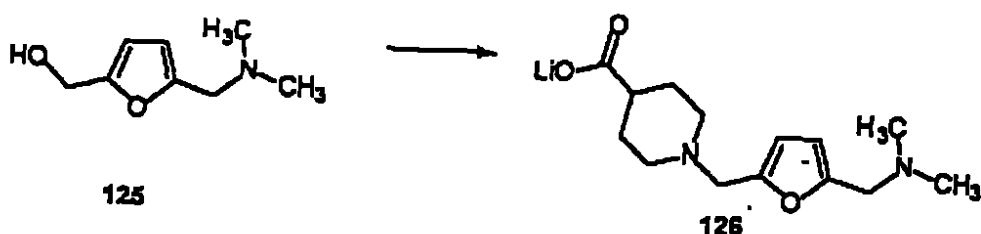
A una suspensión de LAH (0,83 g, 22 mmol) en éter (20 mL) a 0°C se le agregó por goteo 124 (3,2 g, 17,5 mmol) en THF (15 mL). La reacción se agitó a 2 / 6

0°C durante 1,5 h, y se apagó mediante adición de agua (0,8 mL), NaOH acuoso al 20% (0,8 mL), y agua (2,4 mL). La mezcla se agitó durante 15 min. y se filtró, la torta de filtro se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró para dar un aceite, el cual se disolvió en éter (30 mL), y se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La filtración y concentración al vacío proporcionó 125 (2,5 g) que se usó sin purificación adicional.

Etapas 2

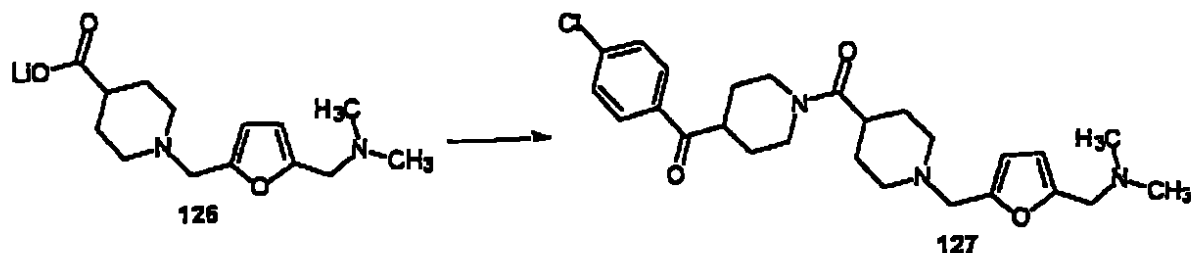


Etapas 3



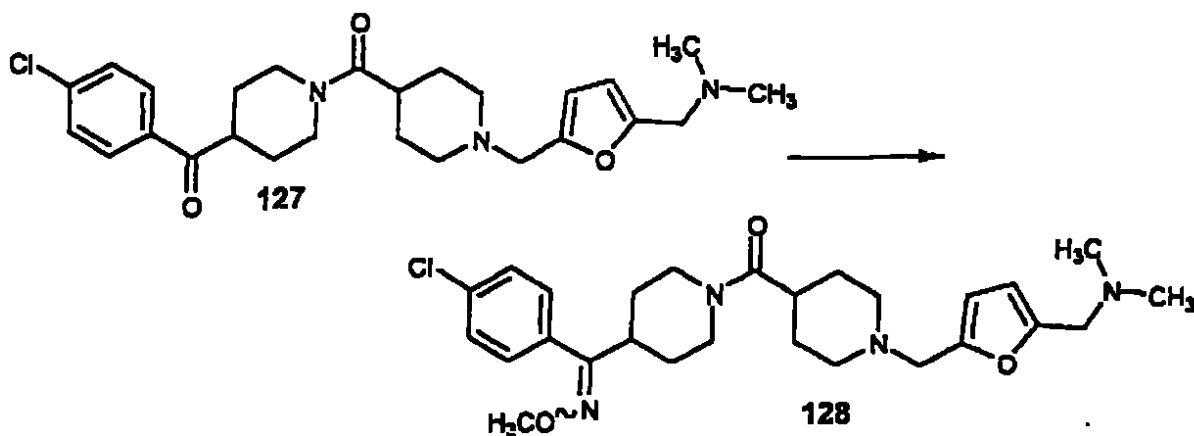
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 22, etapa 3 y en el Ejemplo 1, etapas 4, 5 y 6, se convirtió 125 a 126. 7 11

Etapa 4



De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, etapa 5, se convirtió 126 a 127.

Etapa 5



De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, etapa 7, se convirtió 127 a 128.

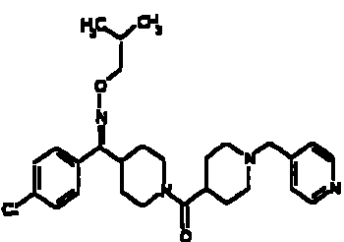
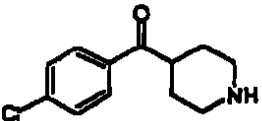
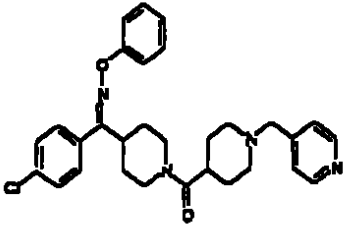
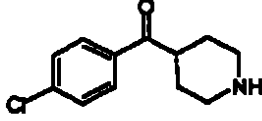
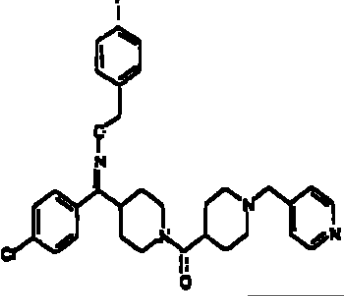
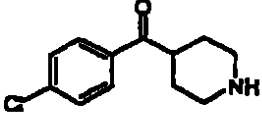
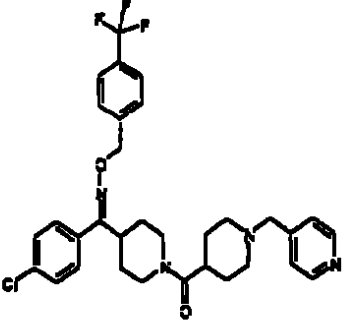
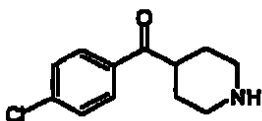
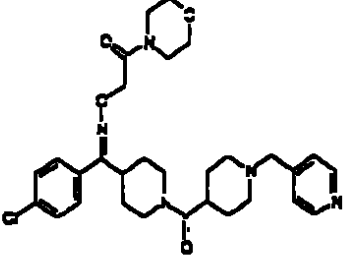
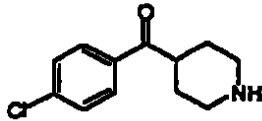
Los compuestos de la Tabla 1 (primera columna) se prepararon a partir de los compuestos de la última columna de la Tabla 1, siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en los Ejemplos descritos más arriba. En la Tabla 1 "Comp. N°" se refiere a "Número de Compuesto". 2 1 2

TABLA 1

Comp. N°	ESTRUCTURA	Espect. de Masa [M ⁺ H]	Material de Partida
200		470.1	
201		458.1	
202		458.1	
203		531.1	
204		499.1	

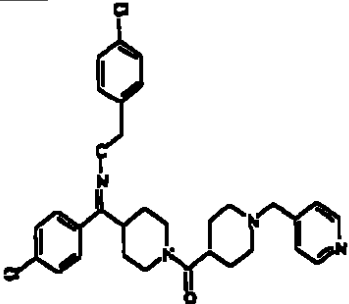
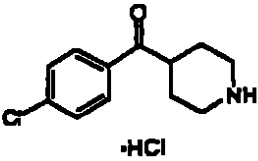
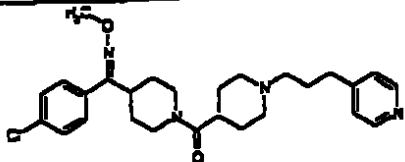
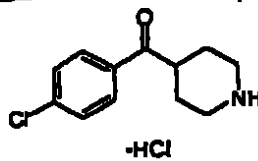
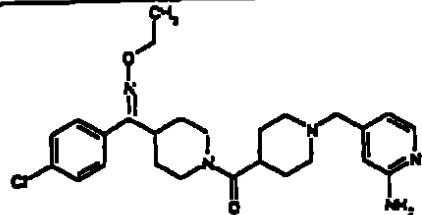
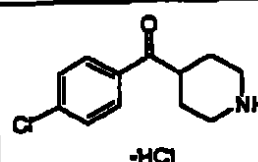
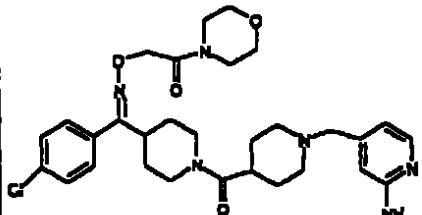
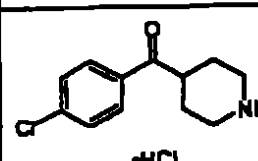
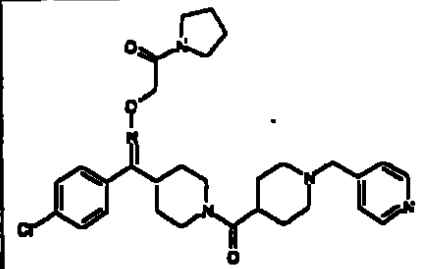
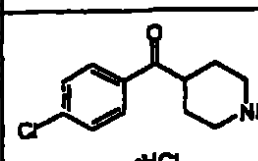
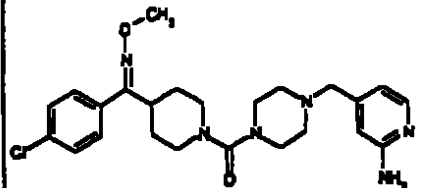
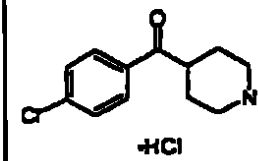
213

209

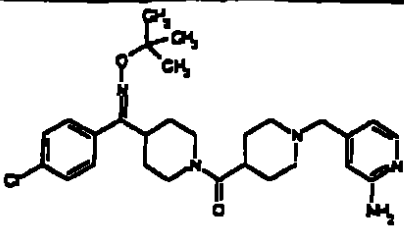
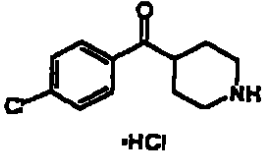
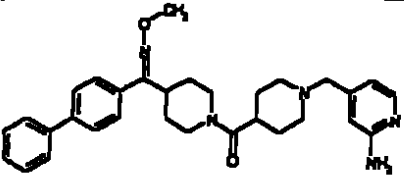
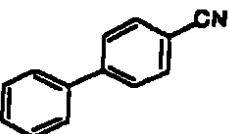
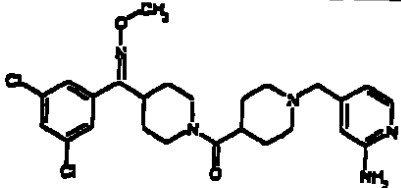
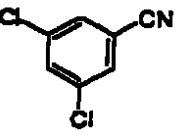
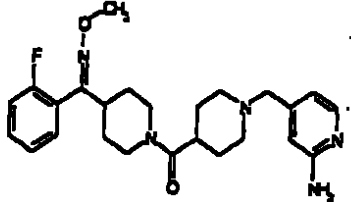
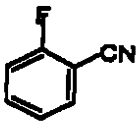
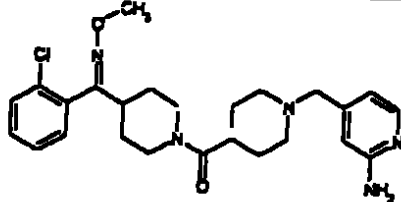
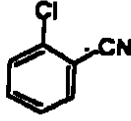
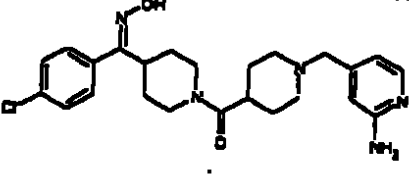
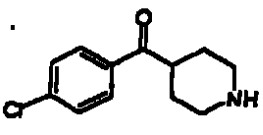
205		497.1	 ·HCl
206		517.1	 ·HCl
207		549.1	 ·HCl
208		598.1	 ·HCl
209		568.1	 ·HCl

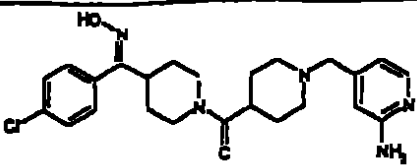
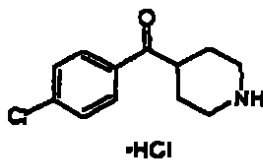
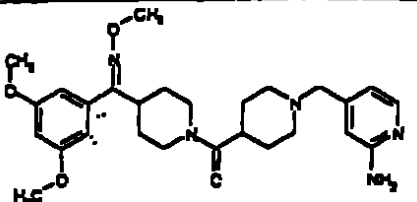
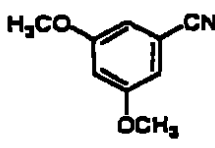
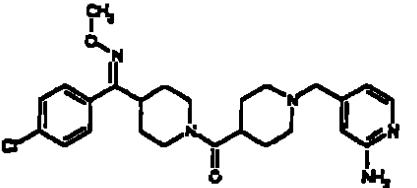
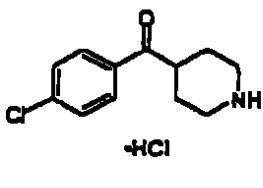
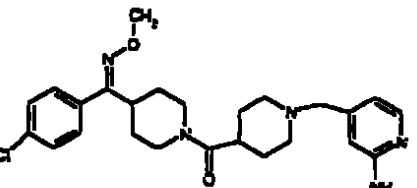
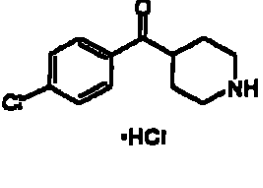
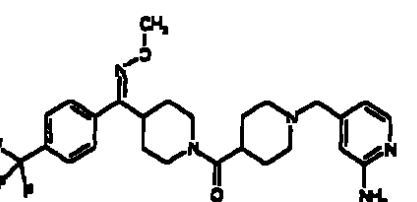
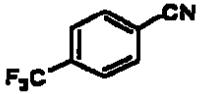
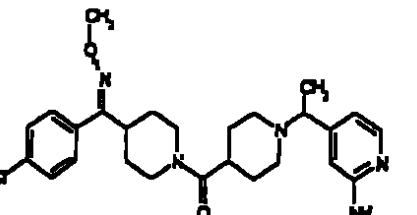
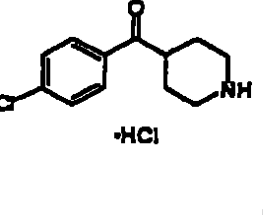
214

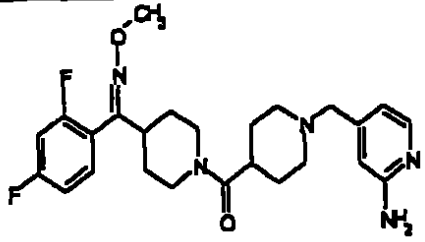
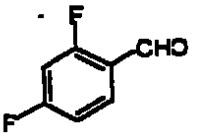
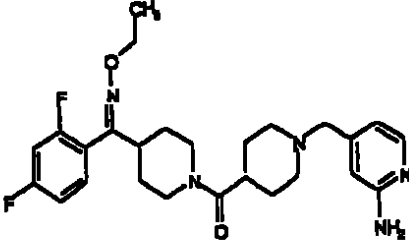
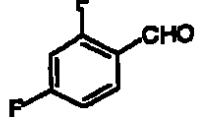
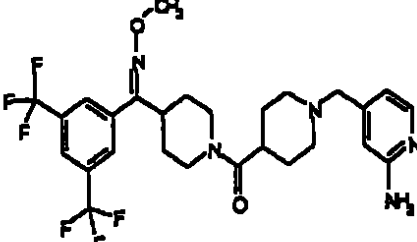
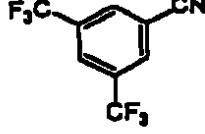
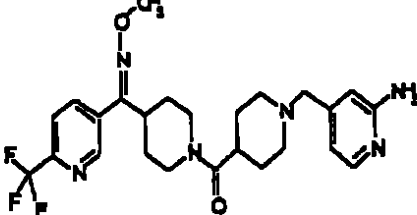
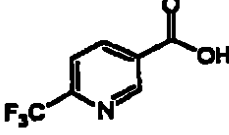
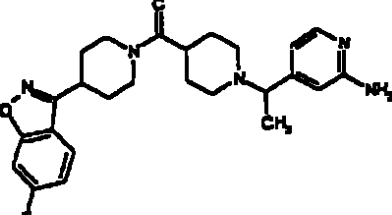
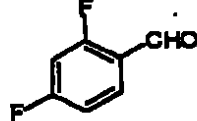
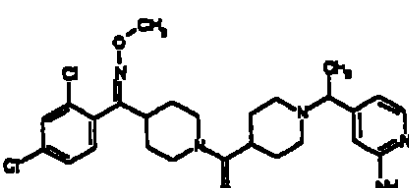
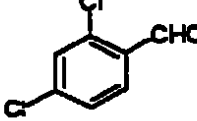
210

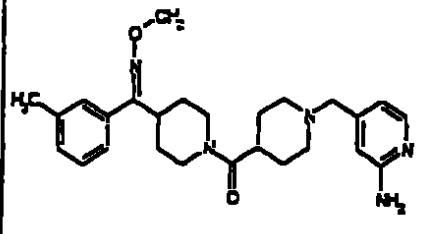
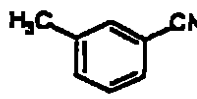
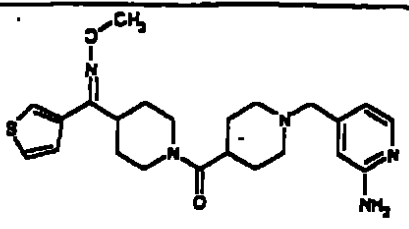
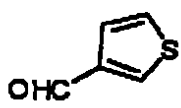
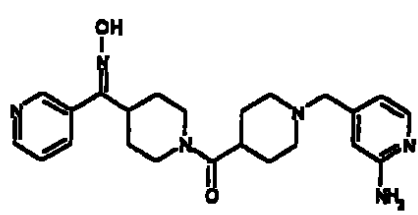
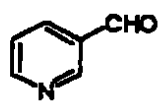
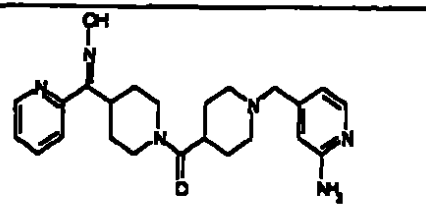
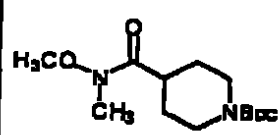
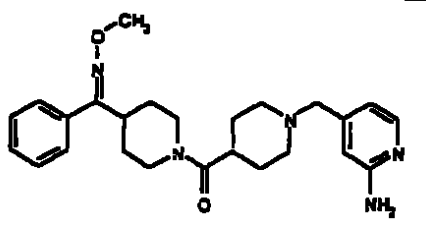
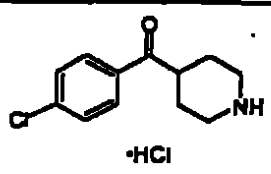
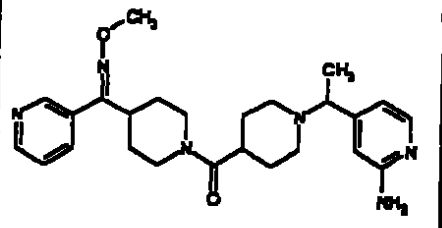
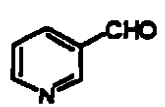
210		565.1	 -HCl
211		483	 -HCl
212		484.1	 -HCl
213		583.1	 -HCl
214		552.1	 -HCl
215		471	 -HCl

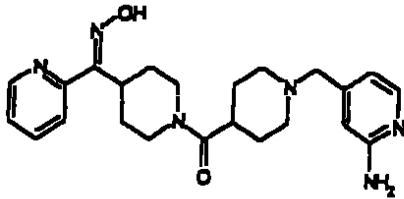
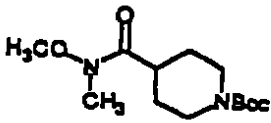
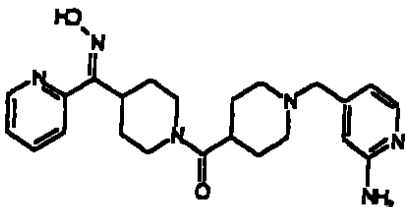
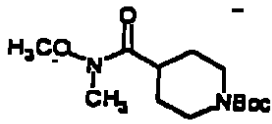
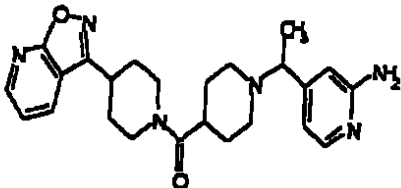
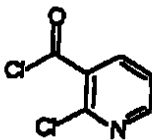
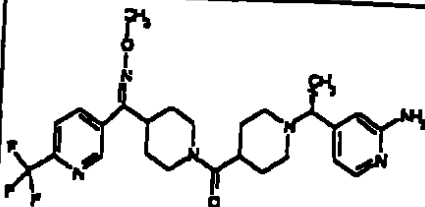
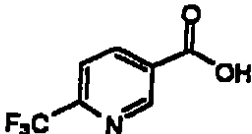
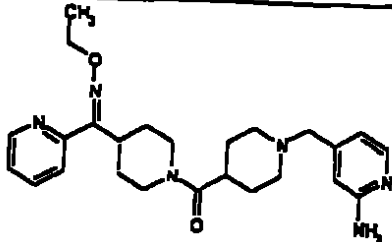
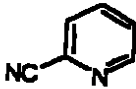
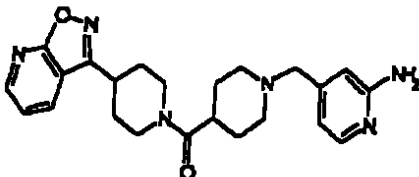
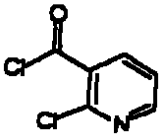
21

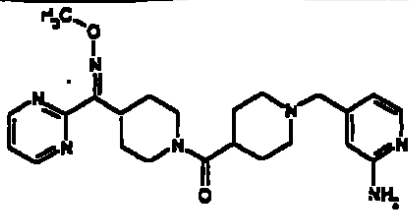
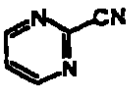
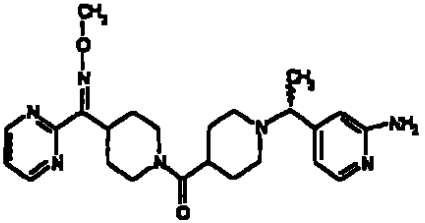
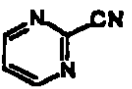
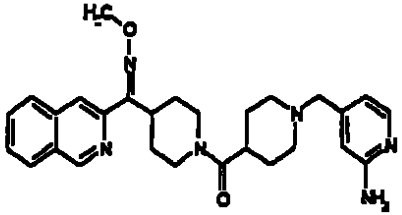
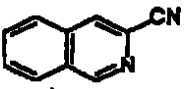
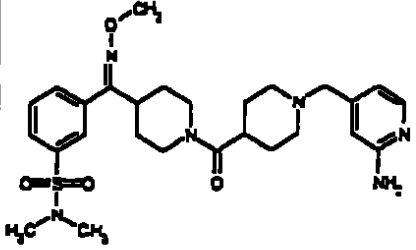
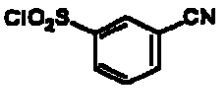
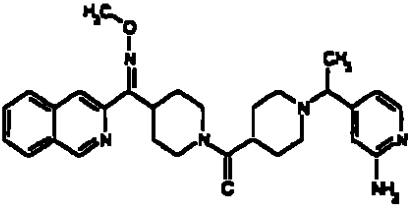
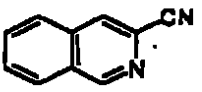
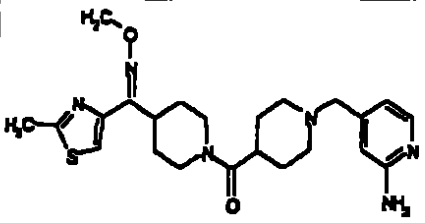
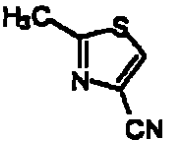
216		512	 ·HCl
217		512	
218		504	
219		454	
220		470	
221		466	 ·HCl

222		456	 ·HCl
223		495	
224		470	 ·HCl
225		470	 ·HCl
226		504	
227		484	 ·HCl

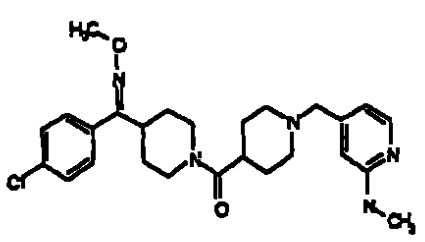
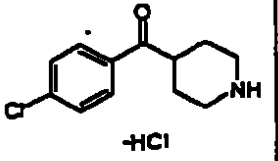
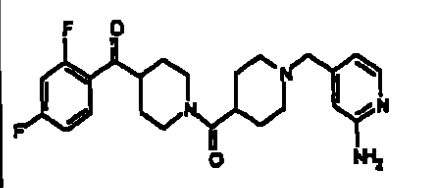
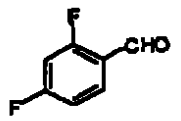
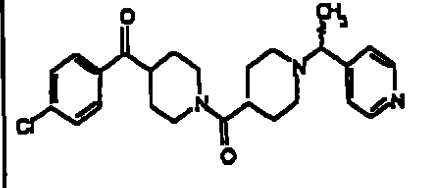
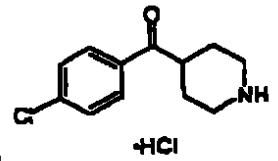
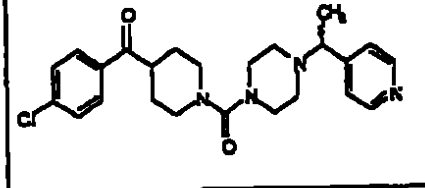
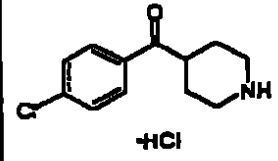
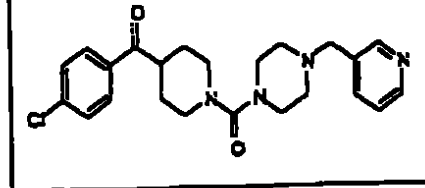
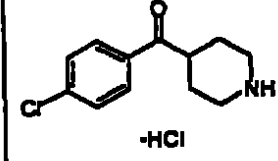
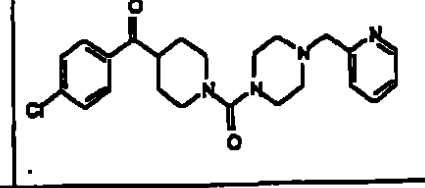
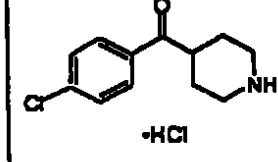
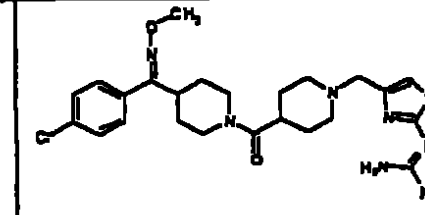
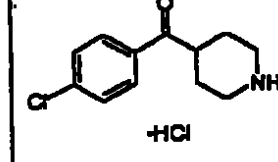
228		472	
229		486	
230		572	
231		505	
232		452	
233		518	

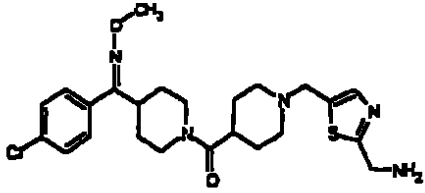
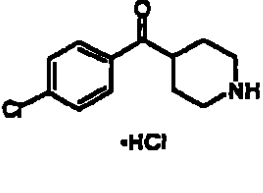
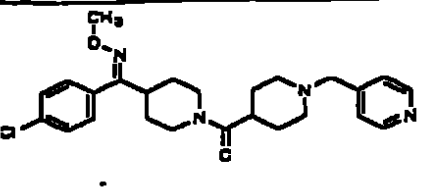
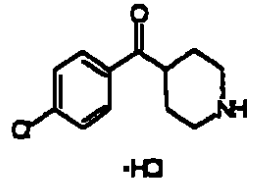
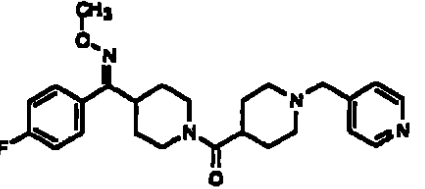
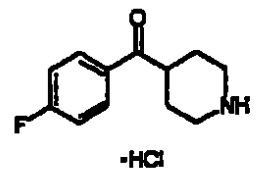
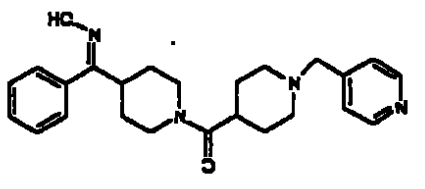
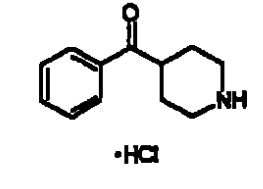
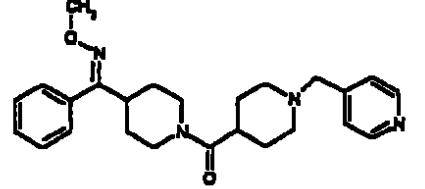
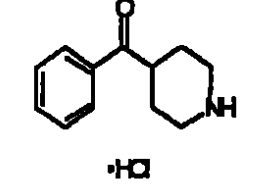
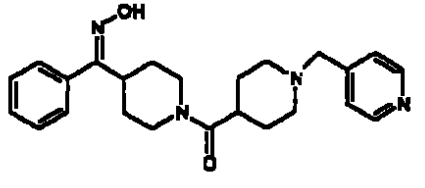
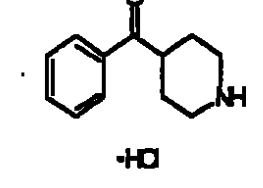
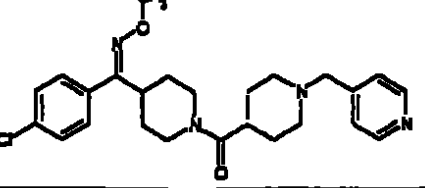
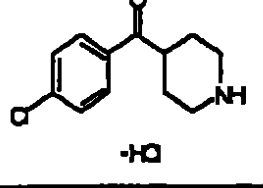
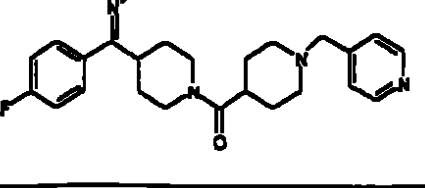
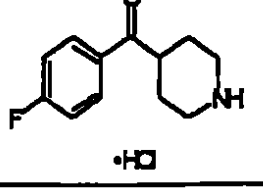
234		450	
235		442	
236		423	
237		423	
238		436	
239		451	

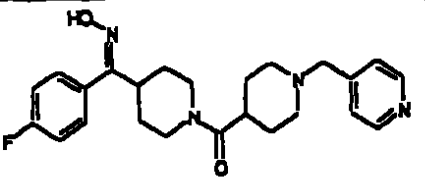
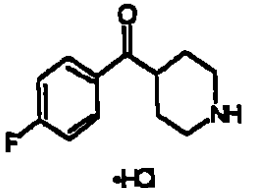
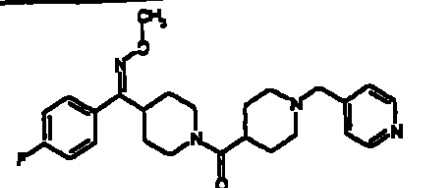
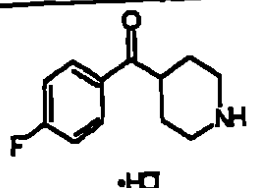
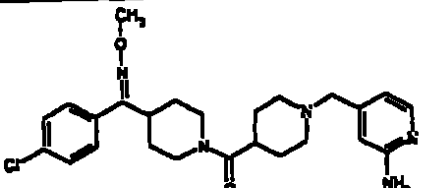
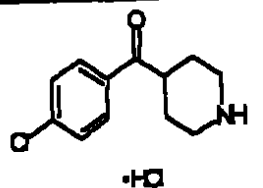
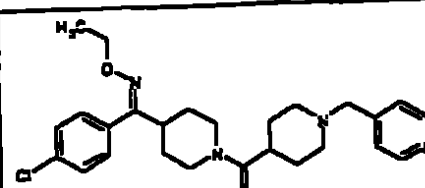
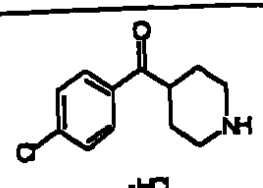
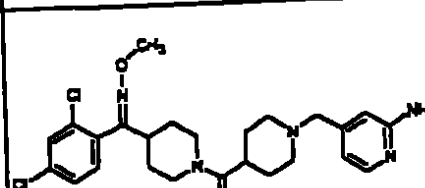
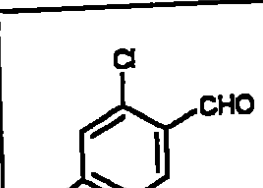
240		423	
241		423	
244		435	
245		519	
248		451	
247		421	

248		438	
249		452	
250		487	
251		543	
252		501	
253		457	

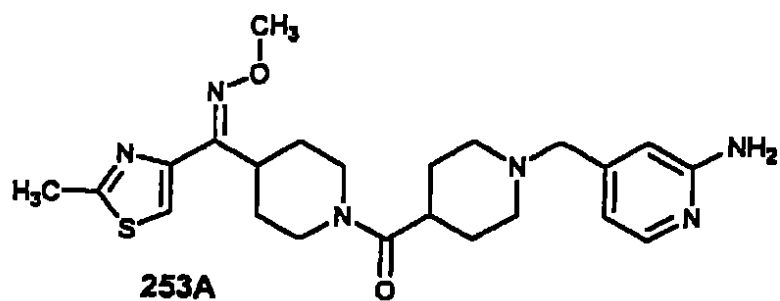
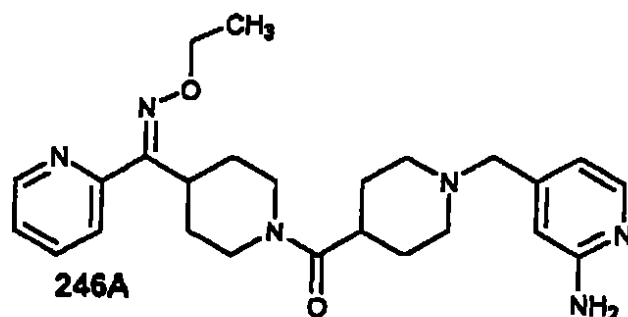
254		471	
255		465	
256		465	
257		422	
258		406	
259		455	

260		484	
261		443	
262		440	
263		441	
264		427	
265		427	
266		518	

267		490	 ·HCl
268		455	 ·HCl
269		439	 ·HCl
270		407	 ·HCl
271		421	 ·HCl
272		407	 ·HCl
273		455	 ·HCl
275		425	 ·HCl

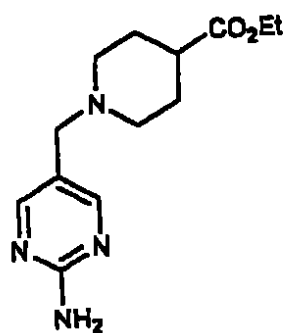
278		425	
279		439	
280		470	
281		469	
282		504	

Los isómeros 246A y 253A, siguientes, pueden separarse a partir de 246 y 253, respectivamente, tal como se indica anteriormente, mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.



Ejemplo 28

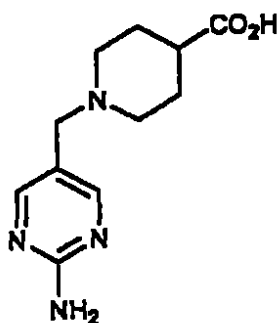
Etapas 1



226

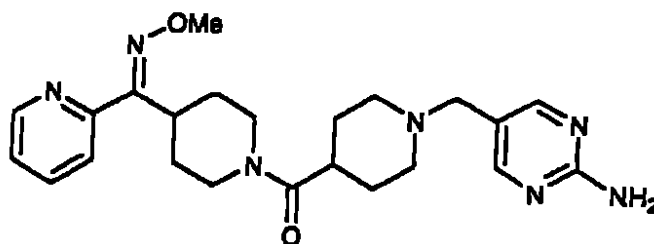
A una solución de 1,00 g (8,13 mmol) de aldehído de pirimidina a 67 (Etapa 2 del Ejemplo 13) en 40 ml de CH_2Cl_2 se le agregó 1,36 mL (10,58 mmol) de isonipecotato de etilo y 2 gotas de ácido acético. La mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se agregaron 2,58 g (12,17 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 h a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH acuoso (se ajustó el pH a 11) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica y se concentró y el residuo se cromatografió por evaporación (4-8% ca. 3N NH_3 en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para producir 1,55 g (5,87 mmol; 72%) de amina 285 en forma de un sólido amarillento.

Etapa 2



286

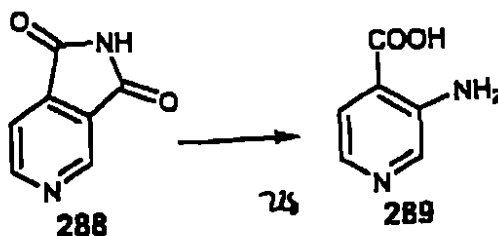
A una solución de 3,83 g (14,51 mmol) del éster 285 en 60 ml de una mezcla de 3:1:1 de THF -MeOH - H_2O se le agregó 1,22 g (29,02 mmol) de monohidrato de LiOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, y el residuo se secó bajo alto vacío para producir 3,84 g de la sal de litio de ácido crudo 286 en forma de un sólido amarillo. El material debe ser usado directamente o podría purificarse haciéndolo pasar a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con ca. NH_3 3N en MeOH.

Etapas 3**287**

A una mezcla de 3,32 g (14,05 mmol) del ácido 286 y 4,07 (14,05 mmol) de diclorhidrato de 4-[(E)-(metoxiimino)-2-piridinilmetil]piperidina (ver Compuesto 447 siguiente) en 40 mL de DMF se le agregaron 8,94 mL (70,25 mmol) de 4-etilmorfolina y 14,0 mL (23,52 mmol) de una solución al 50% en peso de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico en acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 4,5 h a 50°C seguido de 14 h a temperatura ambiente. La concentración de la mezcla fue seguida de exposición bajo alto vacío durante 24 h para eliminar el DMF remanente. El residuo se dividió entre NaOH acuoso y CH₂Cl₂, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró, y el residuo se cromatografió por evaporación (5-15% ca. NH₃ 3N en MeOH/CH₂Cl₂) para producir 4,60 g (10,51 mmol; 75%) de la amida 287 en forma de una espuma de color tostado claro EM 438 (M+1).

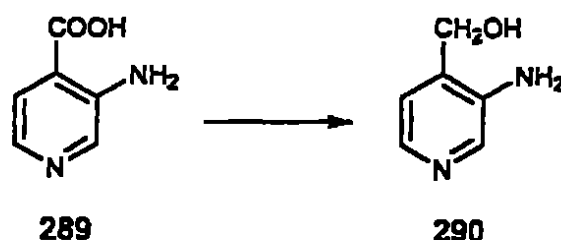
Ejemplo 29**Etapas 1**

Referencia: *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, 3, 252.



Se disolvió 3,4-piridina-dicarboximida **288** (10,0 g; 67,5 mmoles) en 162 g de NaOH acuoso al 10% y la solución se enfrió hasta una temperatura interna de 7°C en un baño de hielo-sal. Se agregó por goteo bromo (3,6 ml; 70 mmoles). Después de la adición se calentó la solución durante 45 minutos a una temperatura del baño de 80-85°C. Luego se enfrió la solución de color amarilla hasta la temperatura interna de 37°C, y luego se agregaron por goteo 17 ml de ácido acético glacial a un pH de 5,5. La mezcla resultante se guardó durante la noche en un refrigerador. El sólido formado se filtró y se lavó con 5 ml de agua y 5 ml de metanol. La reacción proporcionó 6,35 g del producto **289** que funde a 280-285°C (descomp.).

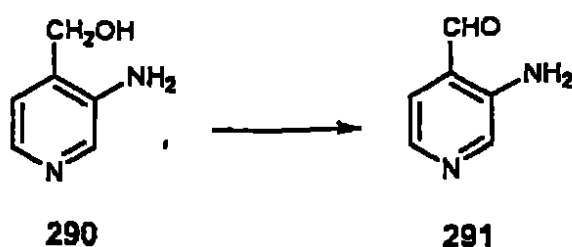
Etapas 2



El compuesto sólido **289** (9,5 g.; 69 mmoles) se agregó cuidadosamente en tres alícuotas a una suspensión de hidruro de litio aluminio (9,5 g.; 250 mmoles) en 200 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla caliente resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después de enfriar en un baño de hielo, la reacción se apagó con adición por goteo secuencial muy cuidadosa de 10 ml de agua, seguido de 10 ml de NaOH acuoso al 15%, y luego de 30 ml de agua. El sólido resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó varias veces con THF. El aceite obtenido después de la evaporación del solvente, se

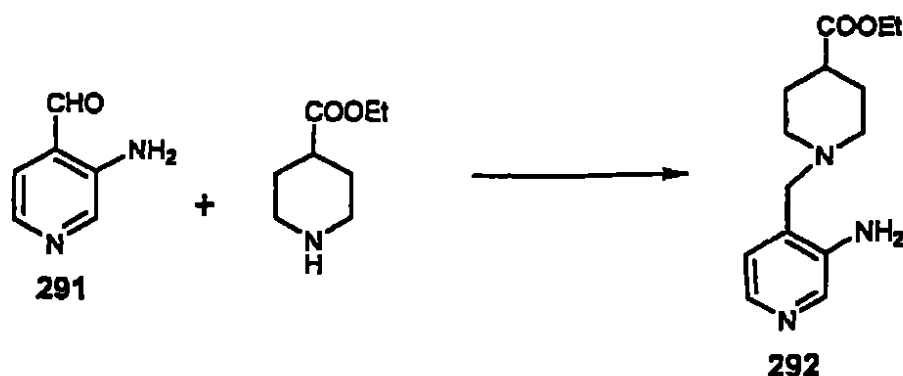
solidificó por reposo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice usando 5% MeOH (NH₃)/EtOAc como eluyente obteniéndose 6,21 (72%) del Compuesto 290. LC-MS: m/z = 125 (M+1).

Etapa 3



Se agregó dióxido de manganeso (29 g, 334 mmoles), en una porción, a temperatura ambiente, a una suspensión de 3-amino-4-hidroximetil piridina 290 (5,0 g; 40,3 mmol), en 500 ml de cloroformo con buena agitación. Después de dos días, el sólido se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con cloroformo. La remoción del solvente usando una presión reducida proporcionó 4,2 gramos (85%) del Compuesto 291 en forma de un sólido de color amarillo.

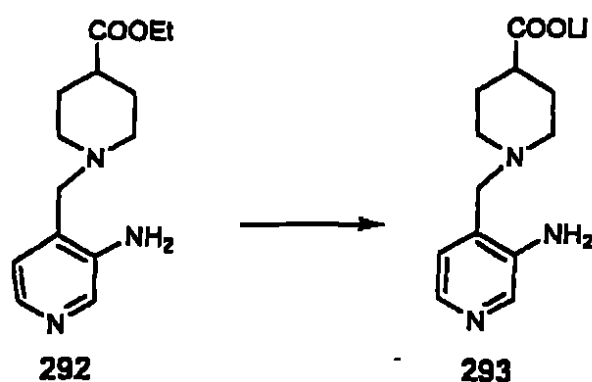
Etapa 4



Una solución de diclorometano seco (400 ml) de isonipecotato de etilo (12,5 gr; 79,5 mmoles) y 3-amino-piridina 4-carboxialdehído 291 (3,33 gr; 27,3 mmol) _{2,3}

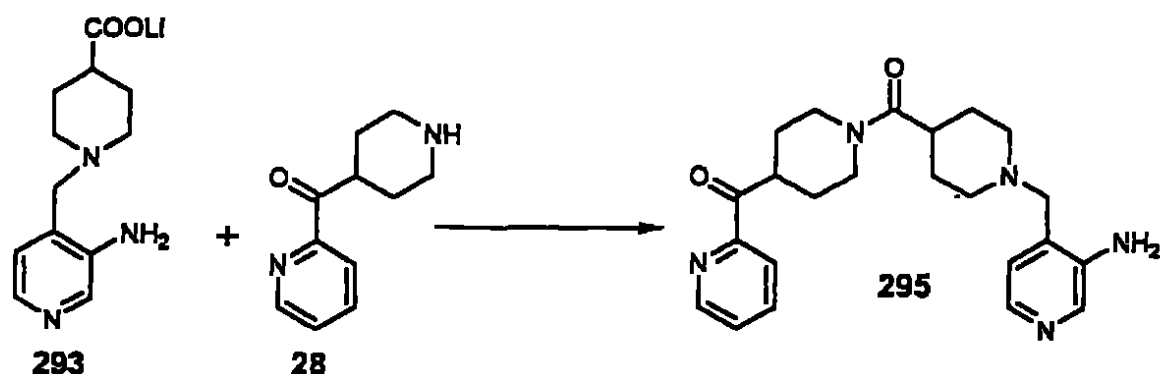
mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se le agregaron 60 gramos de tamices moleculares de 3Å activados. La mezcla se agitó durante 90 minutos adicionales, y luego se le agregaron 20 gramos (96,4 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante 3 días, el sólido se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano. La solución se agitó durante 15 minutos con 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego se separó de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó dos veces más con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y luego con salmuera, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación del solvente, se purificó el aceite resultante por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexanos:MeOH(NH₃) como eluyente. El procedimiento proporcionó 6,8 g (94%) del Compuesto 292. FAB-EM: m/z = 264 (M+1).

Etapas 5



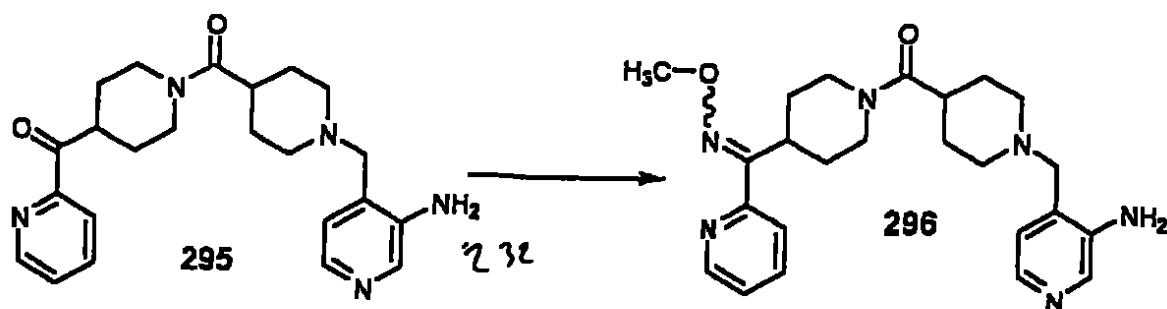
Se agitó 1-[(3-amino-4-piridinil)metil]-4-piperidinacarboxilato de etilo 292 (4,75 gr; 18,04 mmoles) durante 24 horas a temperatura ambiente con 1,51 g (36 mmoles) de monohidrato de hidróxido de litio en 75 ml de metanol. La remoción del solvente usando presión reducida proporcionó el Compuesto 293 en forma de un sólido blanco.

Etapas 6



4-(2-piridinilcarbonyl)piperidina 28 (Etapa 4 en el Ejemplo 6) (0,3 gr; 1,58 mmoles), 1-[(3-amino-4-piridinil)metil]-4-piperidinacarboxilato de etilo 293 (0,34 gr; 1,4 mmoles), DEC (0,38 gr; 2,0 mmoles), y HOBT (0,27 gr; 2,0 mmoles) se agitaron a temperatura ambiente en 10 ml de DMF seco durante dos días. La reacción se apagó con 50 ml de NaOH acuoso 0,5N, y luego se extrajo la solución con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se aísla el producto 295 por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexanos:MeOH(NH₃) (50:45:5) como eluyente. Rendimiento: 0,27 gr (47%). FAB-EM: m/z = 408 (M+1).

Etapas 7



1-[[[1-[(3-amino-4-piridinil)metil]-4-piperidinil]carbonil]-4-(2-piridinilcarbonil) piperidina 295 (0,196 gr; 0,48) y clorhidrato de metoxiamina (0,401 g; 4,8 mmoles) se calentaron bajo N₂ a una temperatura del baño de 70°C durante 24 horas en 6,0 ml de piridina seca. Después de remover la piridina usando presión reducida, el residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla resultante varias veces con diclorometano. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía de capa delgada preparativa con gel de sílice. Las placas fueron eluidas con EtOAc:Hexanos:MeOH(NH₃) (60:35:5) y el producto 296 se extrajo con 10% MeOH(NH₃)EtOAc. Rendimiento: 0,15 gr. (71%). FAB-EM m/z = 473 (M+1).

Ejemplo 30 Etapa 1



Se trató una mezcla de 297 (1 g, 10 mmol) en 1:1 de agua-dioxano (50 mL) con Et₃N (4 mL, mmol) y BO₂O (2,8 g, 13 mmol) a 4°C y se dejó calentar a 20°C durante un día. Luego se extrajo el solvente al vacío. El residuo se recogió en 1:1 de agua-acetato de etilo y se descartó la capa orgánica. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para dar 298 como un sólido blanco (1.8 g, 90%).

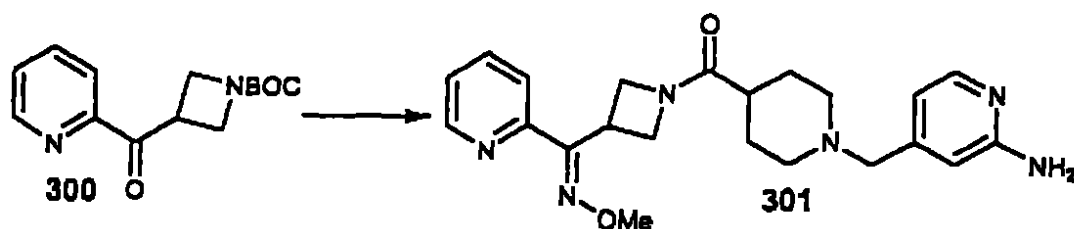


Una mezcla de **298** (1,8 g, 9 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,6 g, 27 mmol), EDCI (5 g, 27 mmol), HOBt (0,1 g, 1 mmol), y DIPEA (12,5 mL, 72 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 20°C durante la noche. Luego se concentró la reacción hasta mitad de volumen al vacío se vertió sobre agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl acuoso saturado, con NaHCO₃, acuoso saturado, agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para dar **299** en forma de un aceite claro (2,1 g, 98%).

A una solución de 2-bromopiridina (2,1 mL, 12 mmol) en THF (60 mL) a 78°C se le agregó n-BuLi (8 mL de una solución 1,6 M en hexanos, 12 mmol) por goteo durante 15 minutos. Después de agitar durante 30 minutos adicionales a -78°C se agregó lentamente una solución de 299 (1 g, 4 mmol) en THF (20 mL). La reacción se calentó luego a 60°C durante 1 hora. Después de enfriamiento a 20°C se diluyó la reacción con éter, se apagó con Na₂SO₄ acuoso saturado y se secó con Na₂SO₄ sólido. La mezcla se filtró a través de un tapón de Na₂SO₄

sólido y se concentró al vacío. La cromatografía de columna evaporativa (0-20% de acetato de etilo-hexano) proporcionó 300 en forma de un aceite de color amarillo (0,12 g, 11%).

Etapas 4

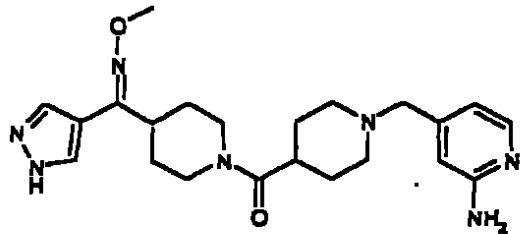
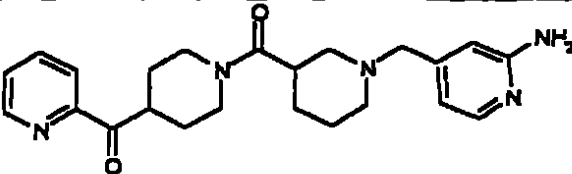
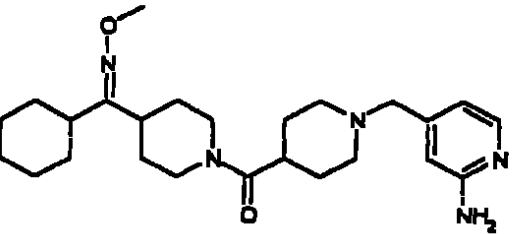
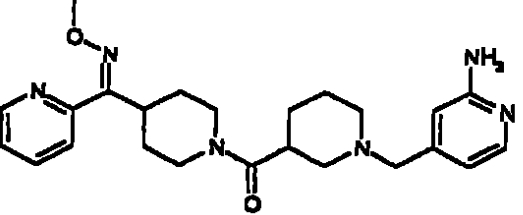
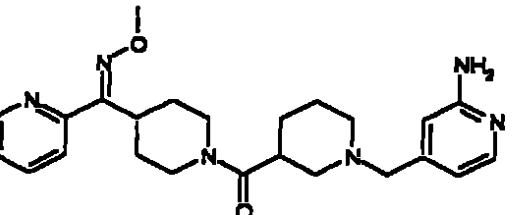
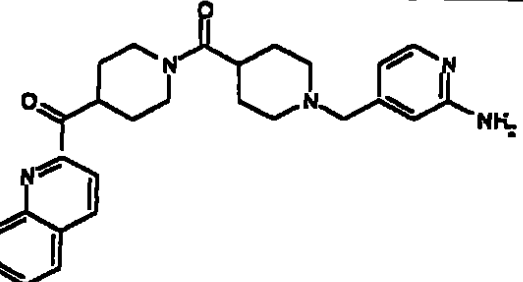
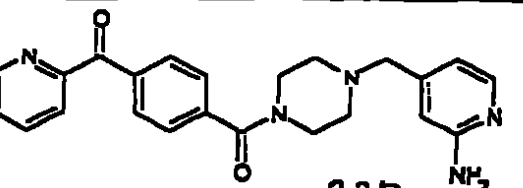


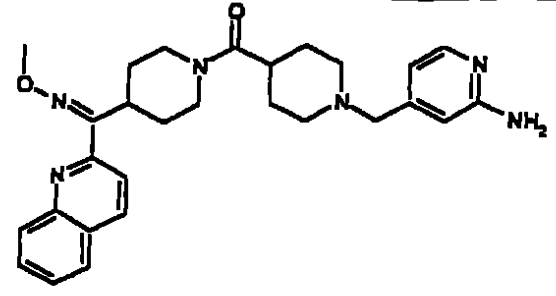
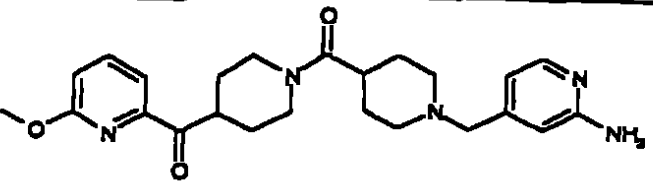
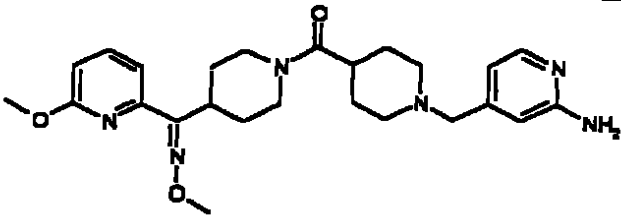
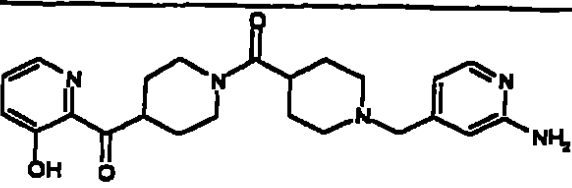
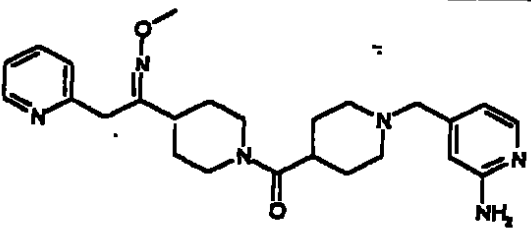
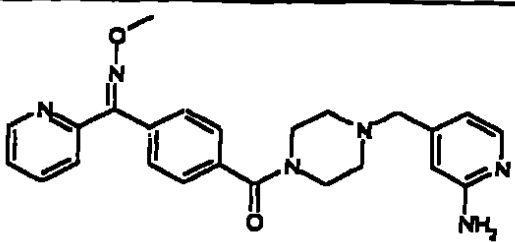
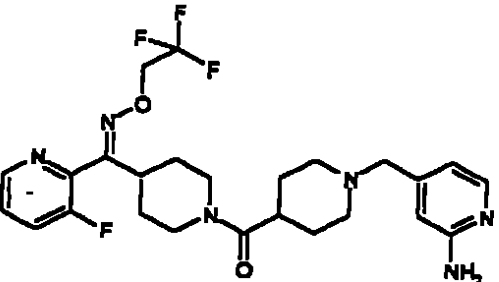
Siguiendo los procedimientos similares a los de las Etapas 4 a 7 del Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 301. EM 409 (M+1).

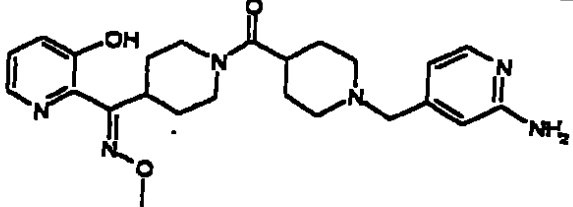
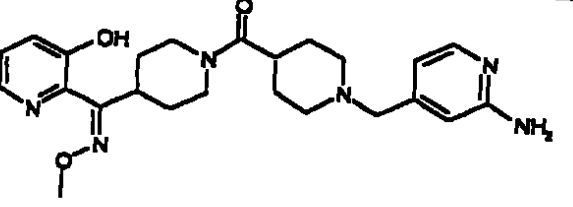
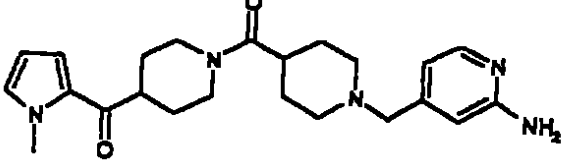
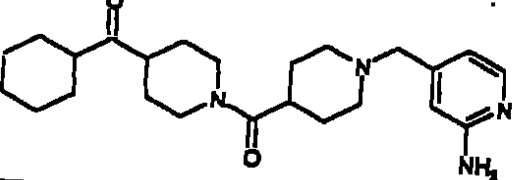
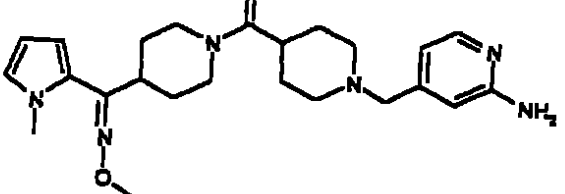
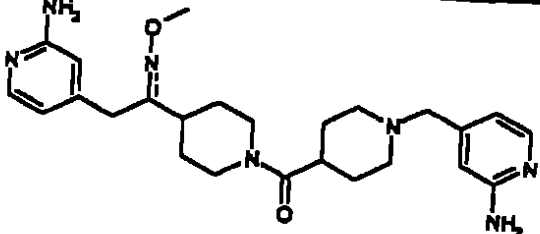
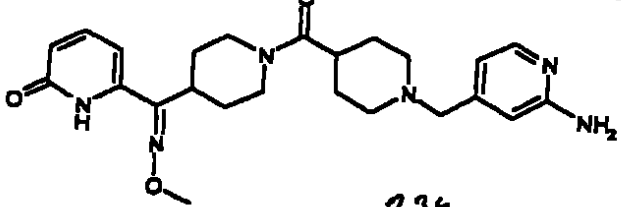
Siguiendo procedimientos similares a los descritos a los ejemplos precedentes se prepararon los compuestos de la Tabla 2.

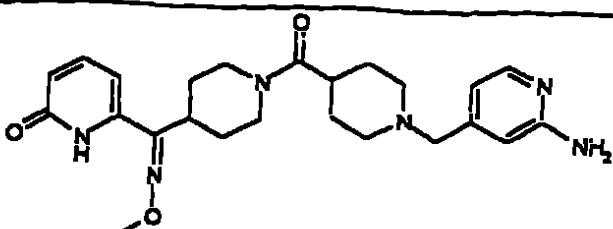
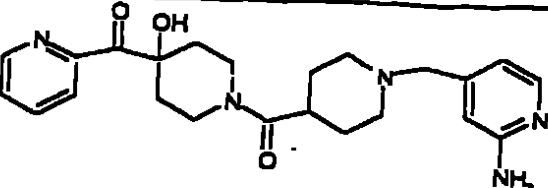
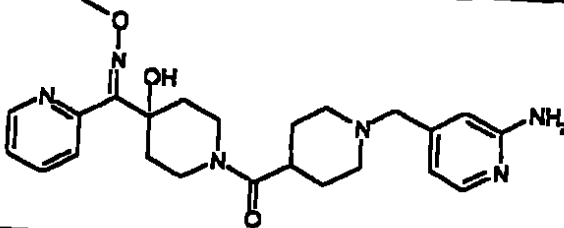
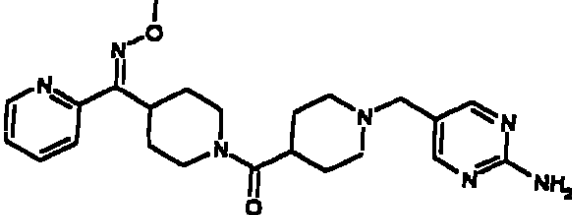
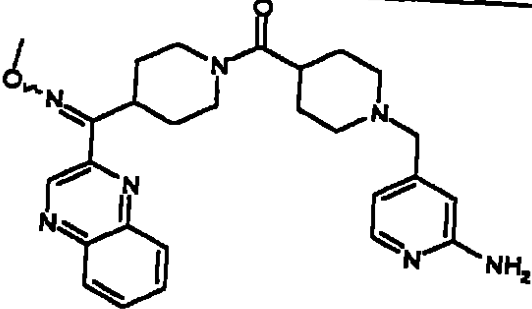
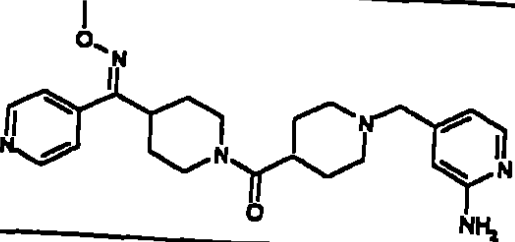
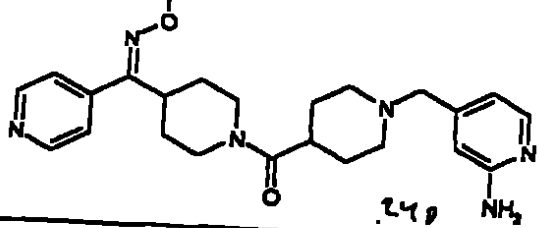
TABLA 2

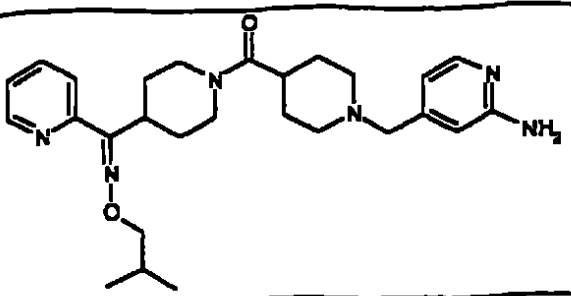
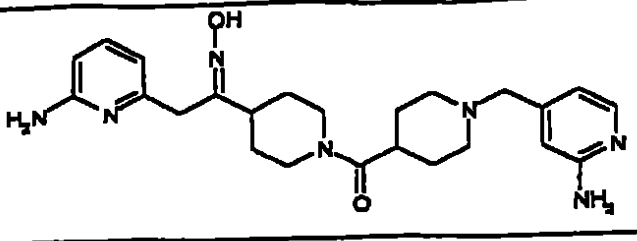
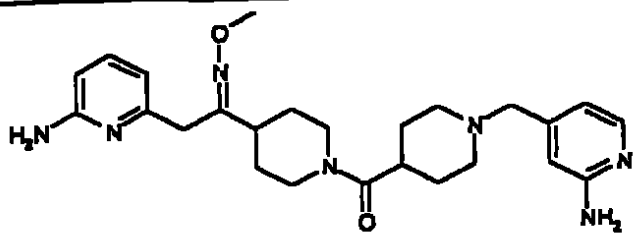
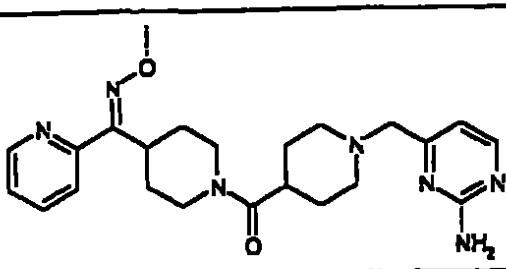
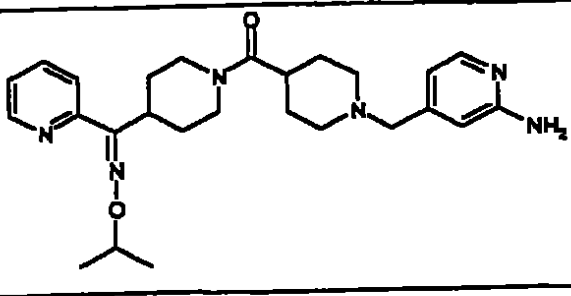
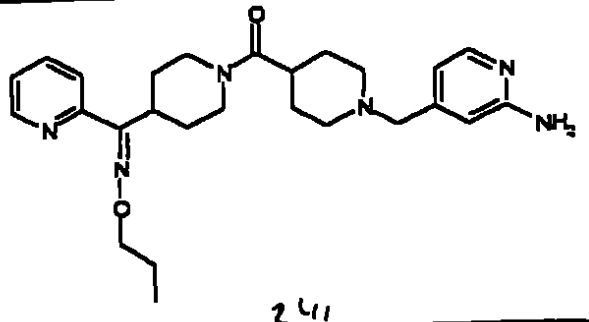
Compuesto	ESTRUCTURA	EM (M+1)
302		430
303		421
304		505
305		505
306		471

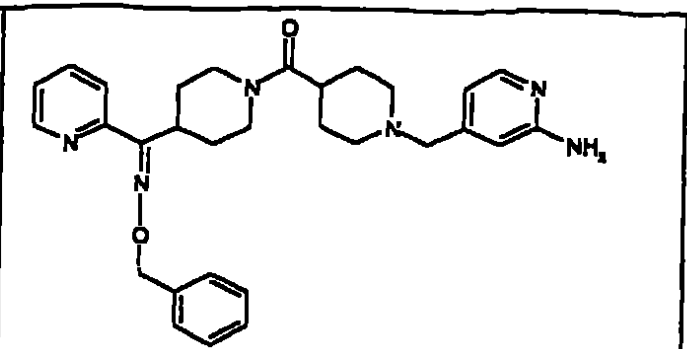
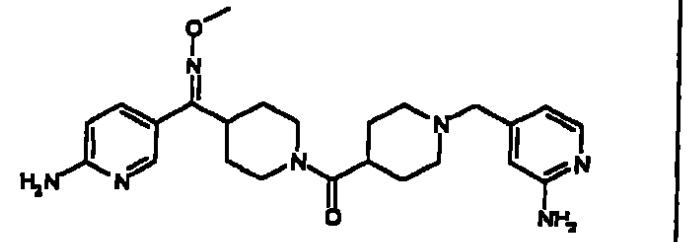
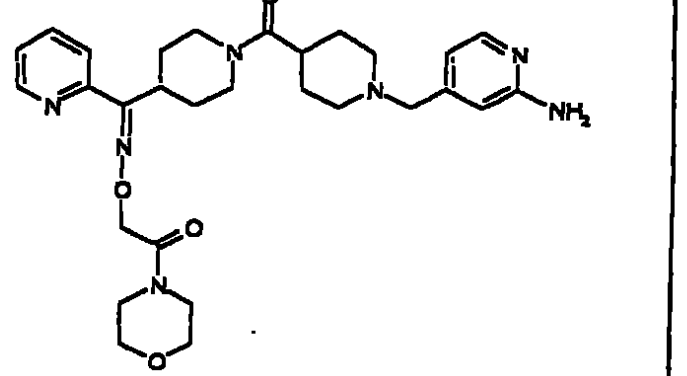
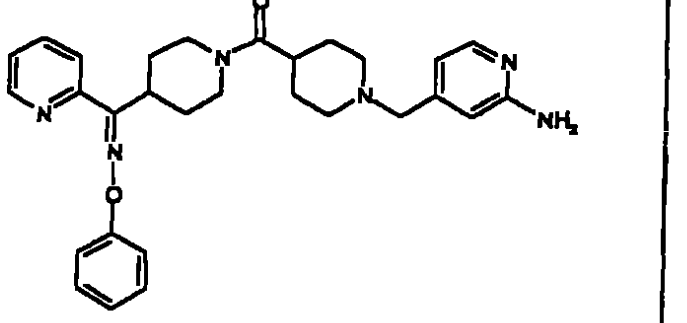
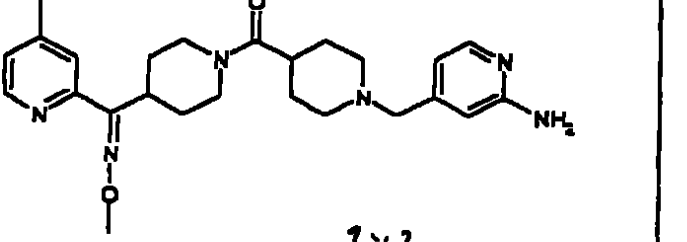
307		425
308		408
309		442
310		437
311		437
312		458
313		402

314		487
315		438
316		467
317		424
318		451
319		430
320		523

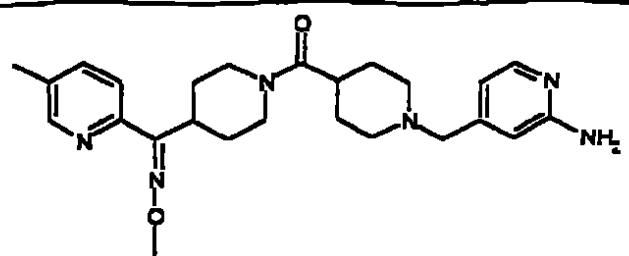
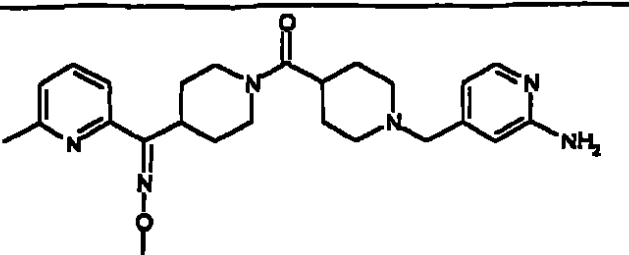
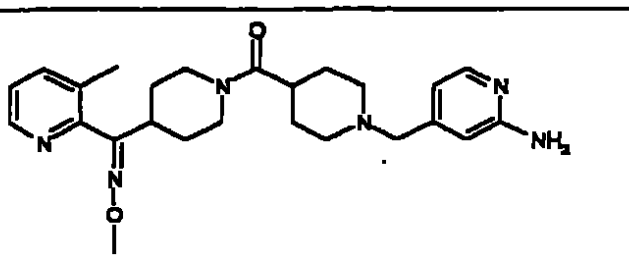
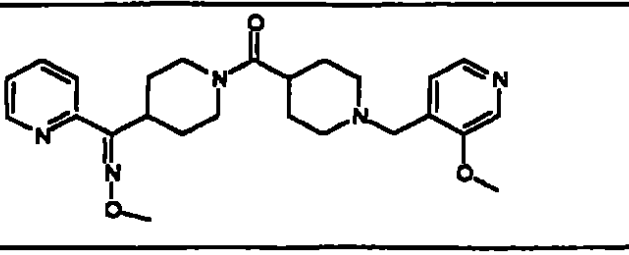
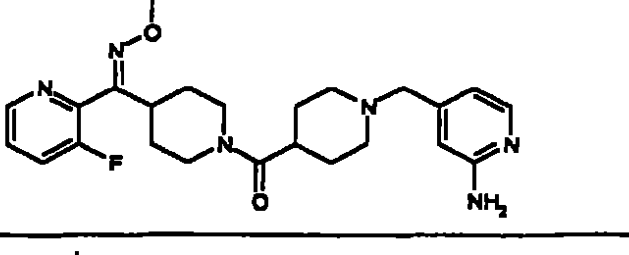
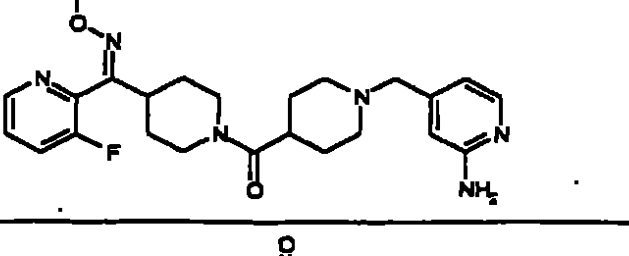
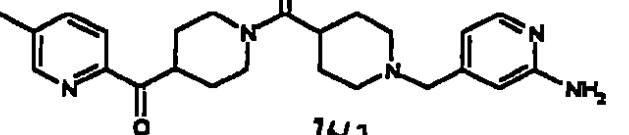
321		453
322		453
323		410
324		413
325		439
326		466
327		453

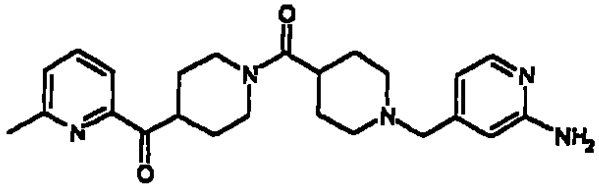
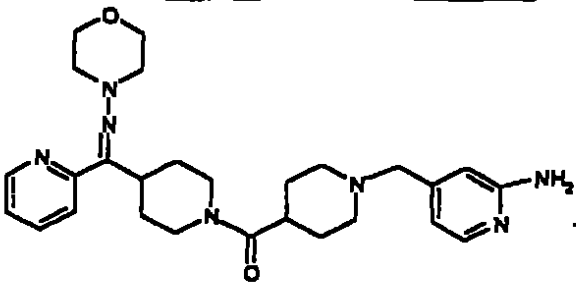
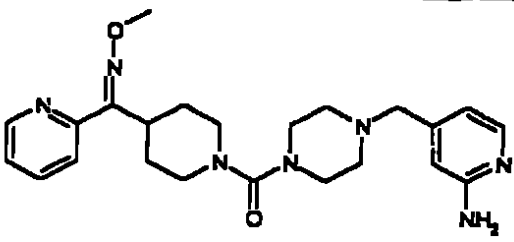
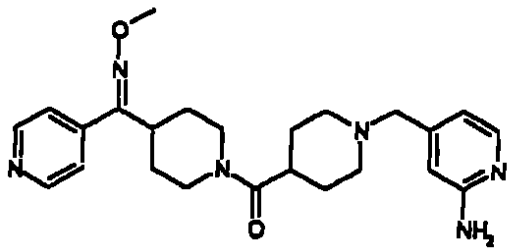
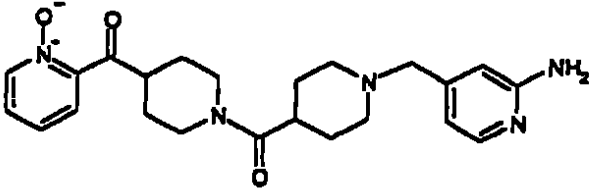
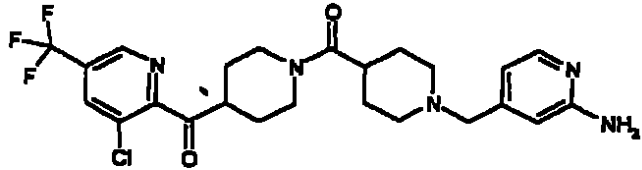
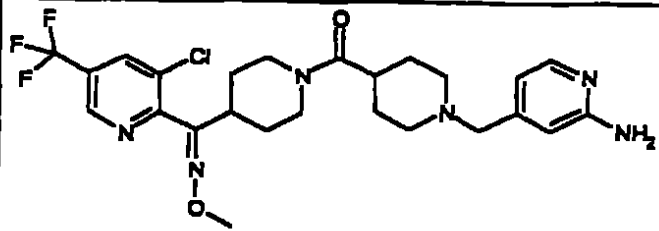
328		453
329		424
330		453
331		438
332		488
333		437
334		437

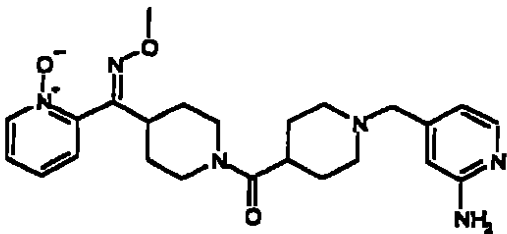
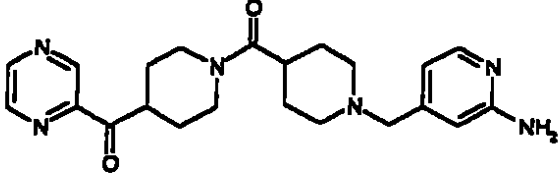
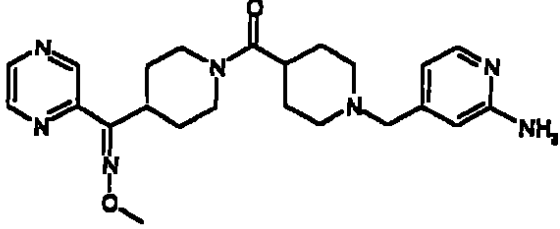
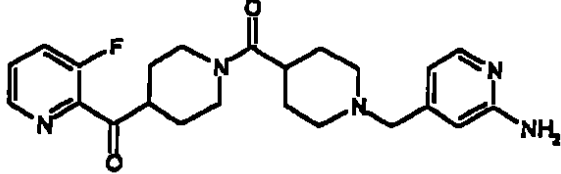
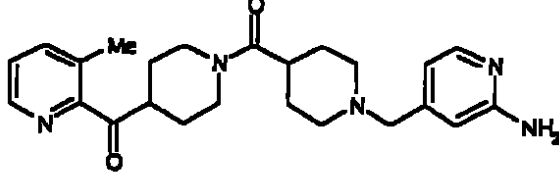
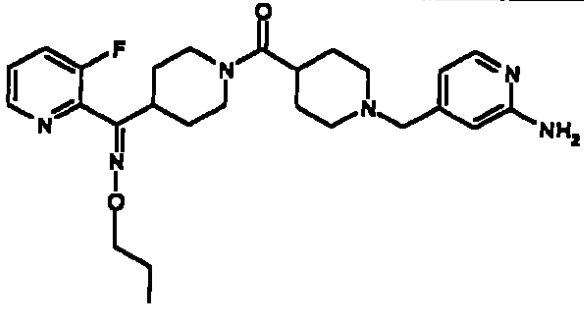
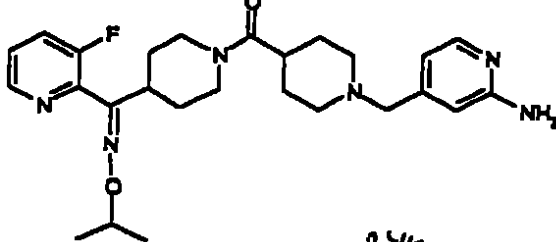
335		479
336		452
337		466
338		438
339		465
340		465

341		513
342		452
343		550
344		499
345		451

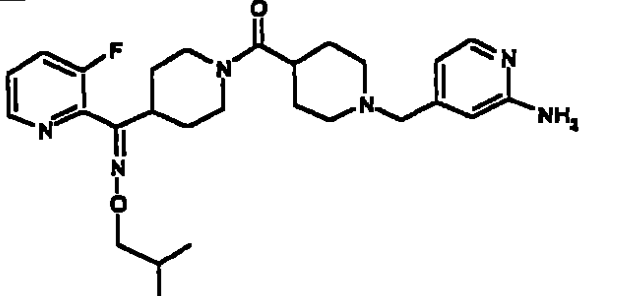
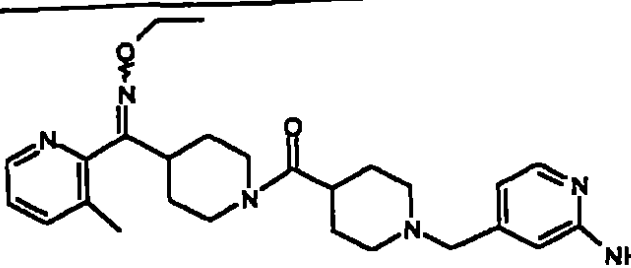
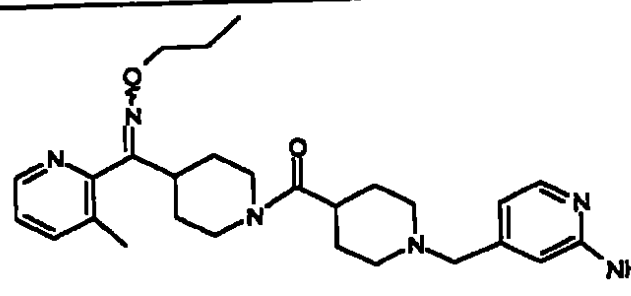
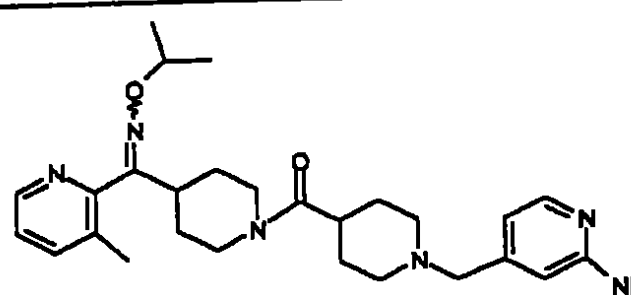
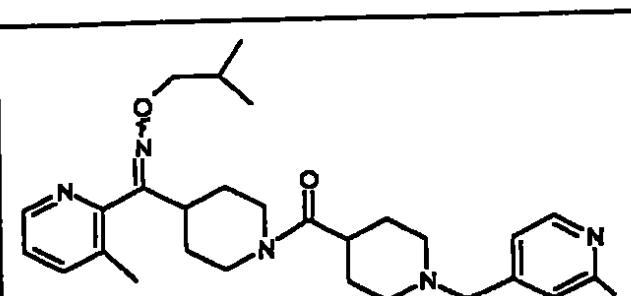
2.1.2

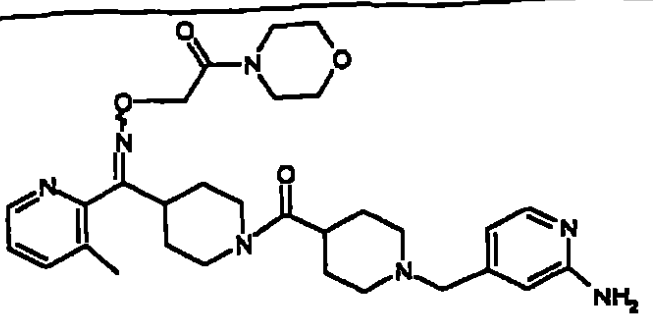
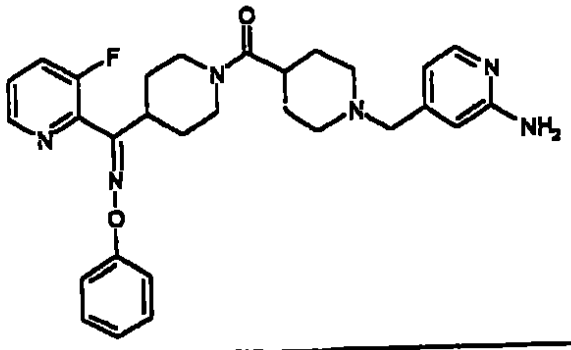
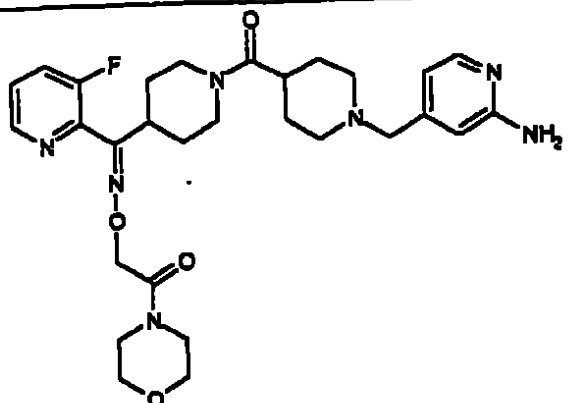
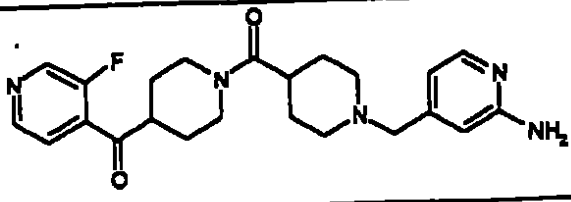
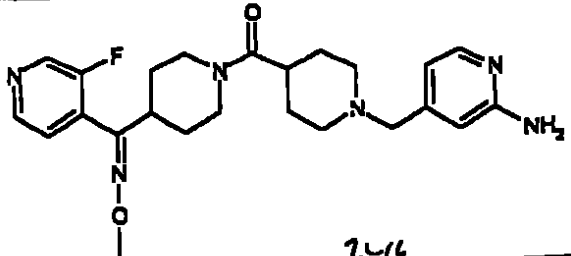
346		451
347		451
348		451
349		452
350		455
351		455
352	 (4)	422

353		422
354		492
355		438
356		437
357		424
358		510
359		539

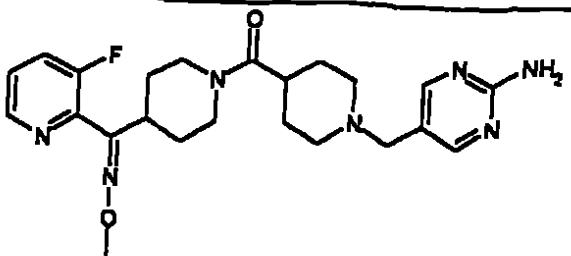
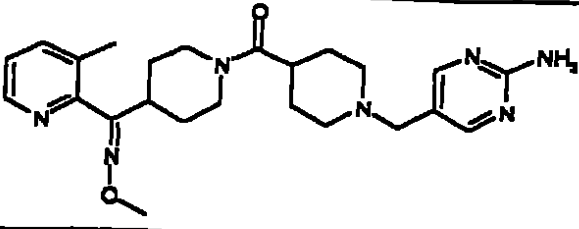
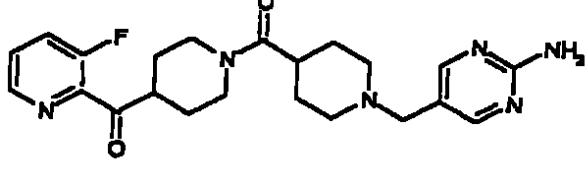
360		453
361		409
362		438
363		426
364		422
365		483
366		483

242

367		497
368		465
369		479
370		479
371		493

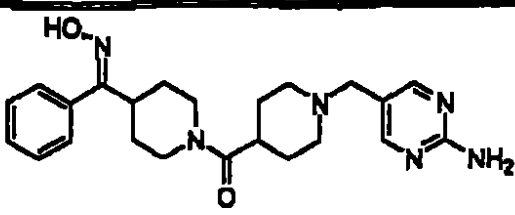
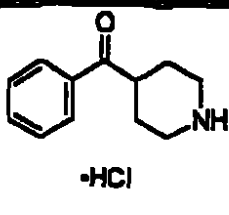
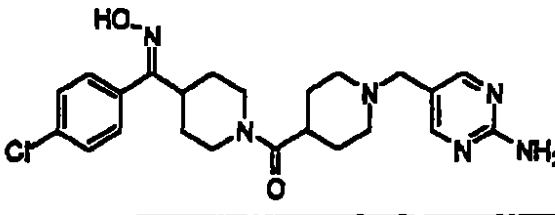
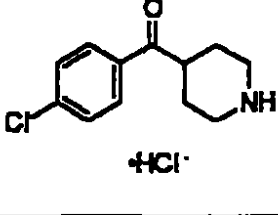
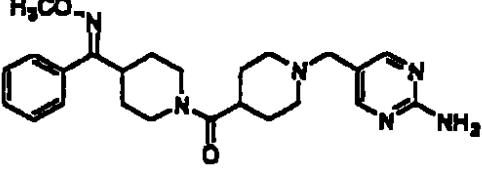
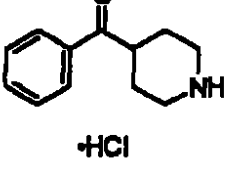
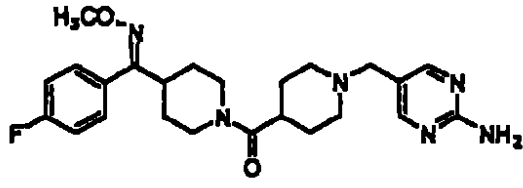
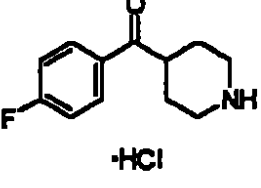
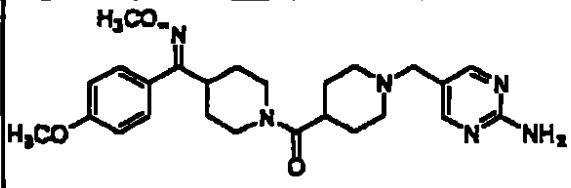
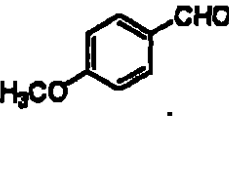
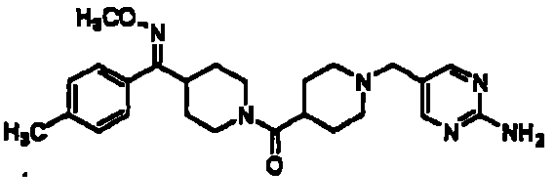
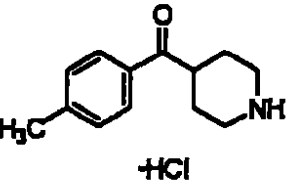
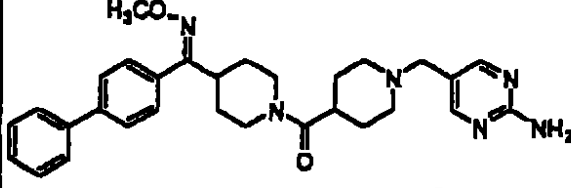
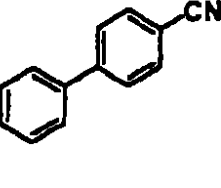
372		564
373		517
374		568
375		426
376		455

24/4

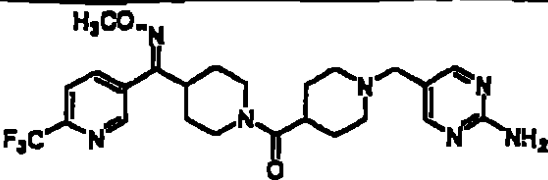
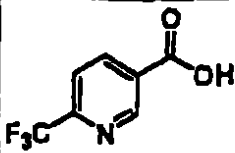
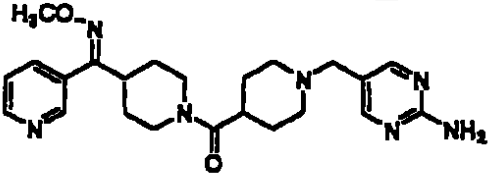
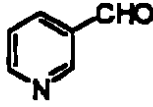
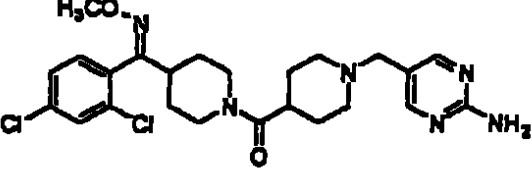
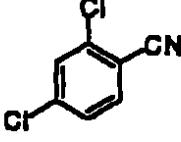
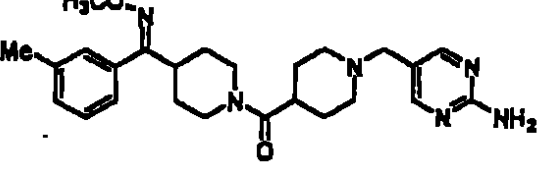
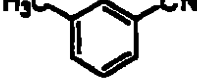
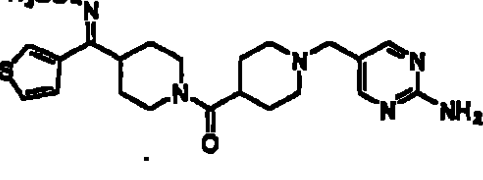
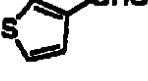
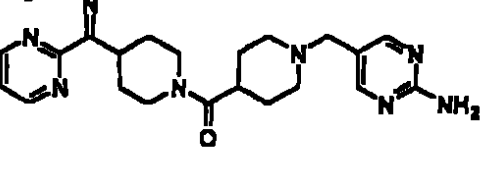
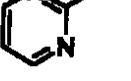
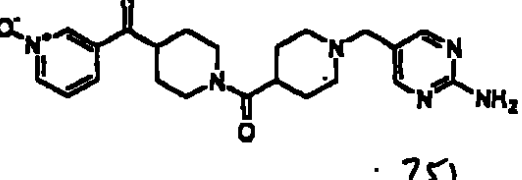
377		456
378		452
379		427

247

Si se siguieran procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores, podrían obtenerse los compuestos en la columna de "Estructuras" de la Tabla 3 usando el material de partida enumerado en la Tabla 3. Cada compuesto de la Tabla 3 es una mezcla de isómeros de oxima, representados por el enlace  en que el nitrógeno de la oxima y la porción OH o OCH₃. En la Tabla 3 "COMP" representa "Compuestos".

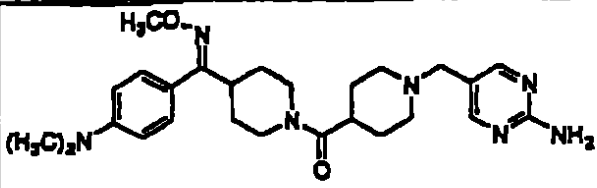
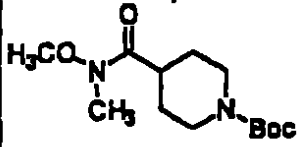
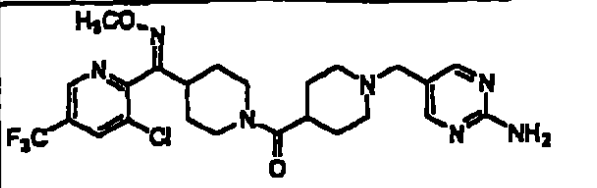
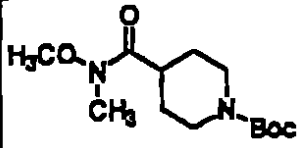
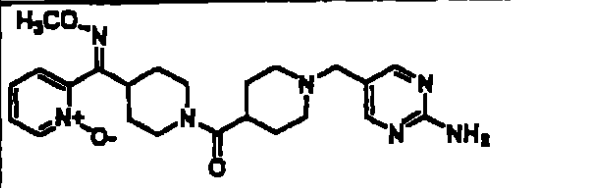
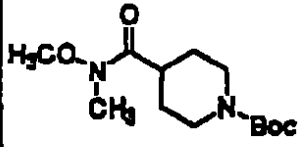
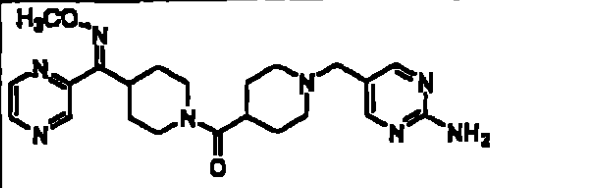
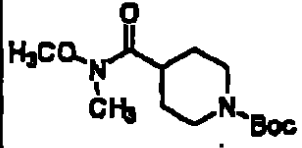
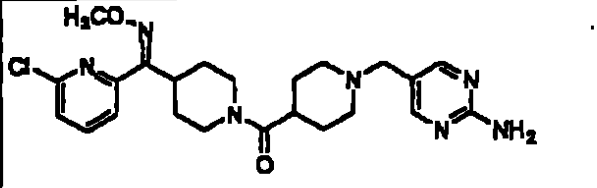
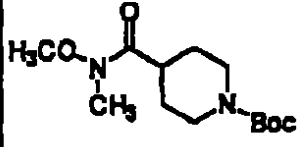
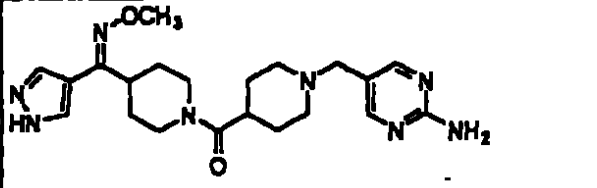
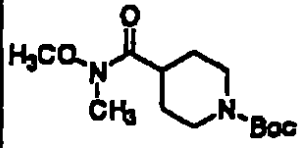
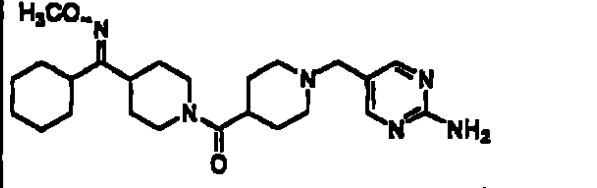
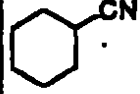
Comp.	Estructura	Material de Partida
380		 +HCl
381		 +HCl
382		 +HCl
383		 +HCl
384		 +HCl
385		 +HCl
386		 +HCl

Comp.	Estructura	Material de Partida
387		
388		
389		
390		
391		
392		
393		

Comp.	Estructura	Material de Partida
384		
385		
386		
387		
388		
389		
400		

Comp.	Estructura	Material de Partida
401		
402		
403		
404		
405		
406		
407		

Comp.	Estructura	Material de Partida
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		

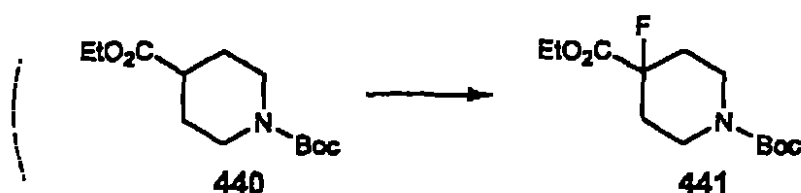
Comp.	Estructura	Material de Partida
415		
416		
417		
418		
419		
420		
421		

Comp.	Estructura	Material de Partida
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		

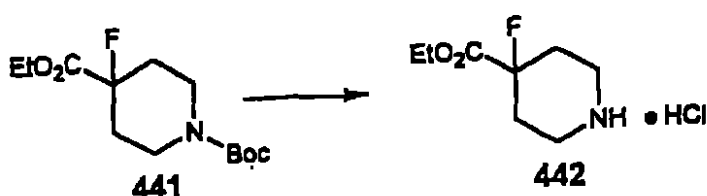
LSS

Comp.	Estructura	Material de Partida
429		
430		
431		
432		
433		
434		
435		

Comp.	Estructura	Material de Partida
436		
437		
438		
439		

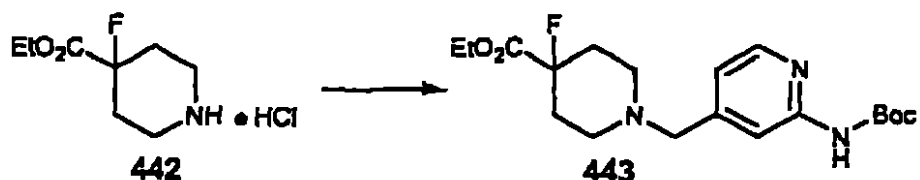
Ejemplo 31**Etapas 1**

A una solución de LDA (233 mL, 2,0 en THF/heptano/etilbenceno, 0,466 mol) en THF (300 mL) a 0°C se le agregó por goteo en 1,0 horas una solución del compuesto 440 (100 g, 0,389 mol) en THF (~400 mL). La solución de color naranja se agitó a 0°C durante 30 min, y luego fue transferida mediante una cánula a una solución pre-enfriado (0°C) de N-fluorbencenosulfonimida (153 g, 0,485 mol) en THF seco (~600 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Se redujo el volumen total del solvente hasta aproximadamente un tercio, y se agregó EtOAc (-1L). La solución se lavó sucesivamente con agua, con HCl 0,1 N acuoso, con NaHCO₃, y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un líquido crudo. La separación por cromatografía evaporativa (6:1 hexanos-EtOAc) proporcionó el compuesto 441 (93.5 g, 87%).

Etapas 2

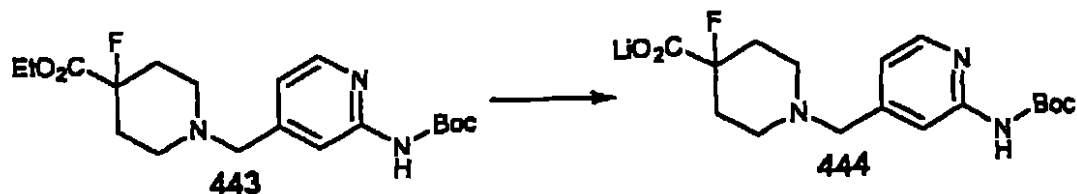
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, se convirtió el compuesto 441 al compuesto 442.

Etapa 3



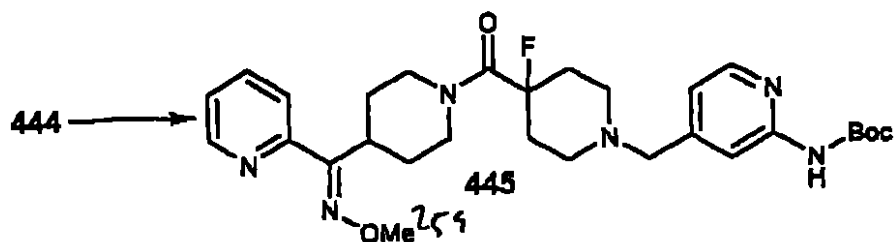
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, se convirtió el compuesto 442 al compuesto 443.

Etapa 4



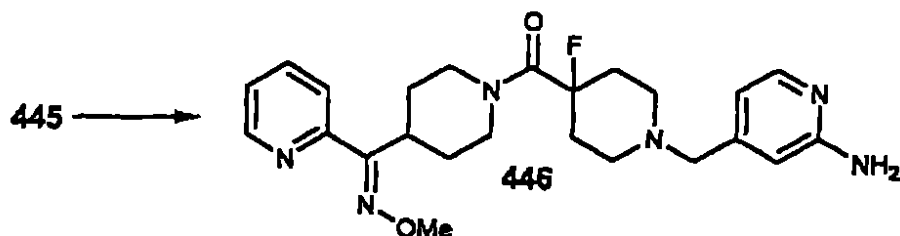
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, se convirtió el compuesto 443 al compuesto 444.

Etapa 5



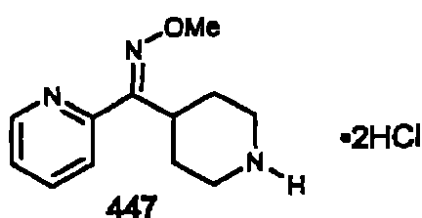
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, se convirtió el compuesto 5 al compuesto 445.

Etapa 6

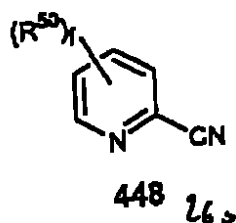


De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, Etapa 6, se convirtió el compuesto 445 al compuesto 446.

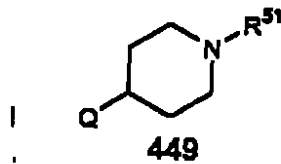
En los ejemplos precedentes, el compuesto diclorhidrato de 4-[(E)-(metoxiimino)-2-piridinilmetil]piperidina:



puede usarse para preparar los compuestos de esta invención, ver por ejemplo los ejemplos 6 y 28. Preferiblemente se prepara el compuesto 447 a partir de un compuesto que tiene la fórmula:



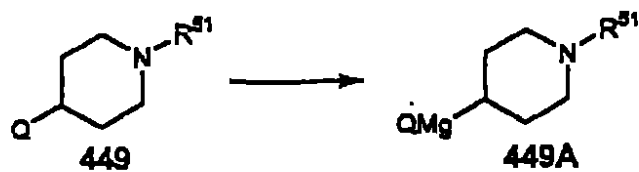
y a partir de un compuesto de fórmula 449:



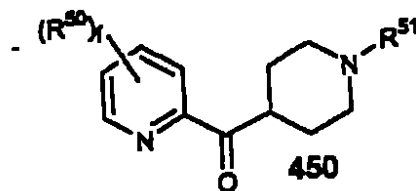
R^{50} es un grupo alquilo y arilo, f es 0 a 4, R^{51} es un grupo alquilo, y Q es un grupo halo, donde dichos grupos alquilo, arilo y halo son tal como se han definido anteriormente.

Puede prepararse el compuesto 447 a partir de 448 y 449 mediante:

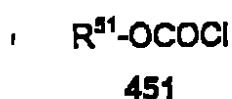
(a) convertir el compuesto de la fórmula 449 a su forma Grignard (449A):



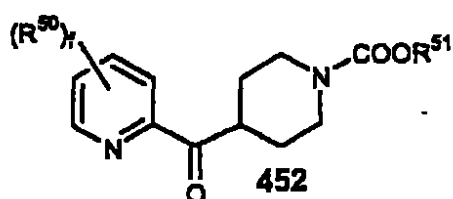
(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 448 con el compuesto de la fórmula 449A para obtener un compuesto de fórmula 450:



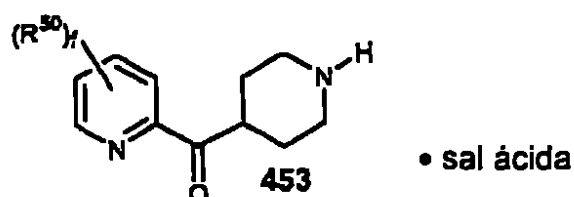
(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 450 con un cloroformiato de alquilo apropiado de la fórmula 451



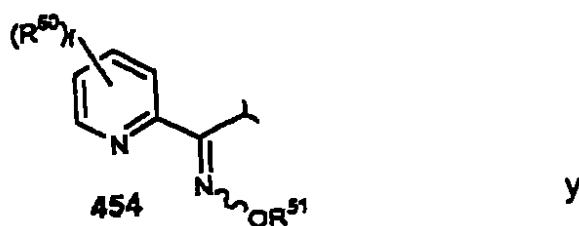
para obtener un compuesto de fórmula 452:



(d) formar la sal (fórmula 453):



(e) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 453 con una alcoxiamina ($\text{NH}_2\text{OR}^{51}$) o con su clorhidrato para formar una oxima de la fórmula 454:

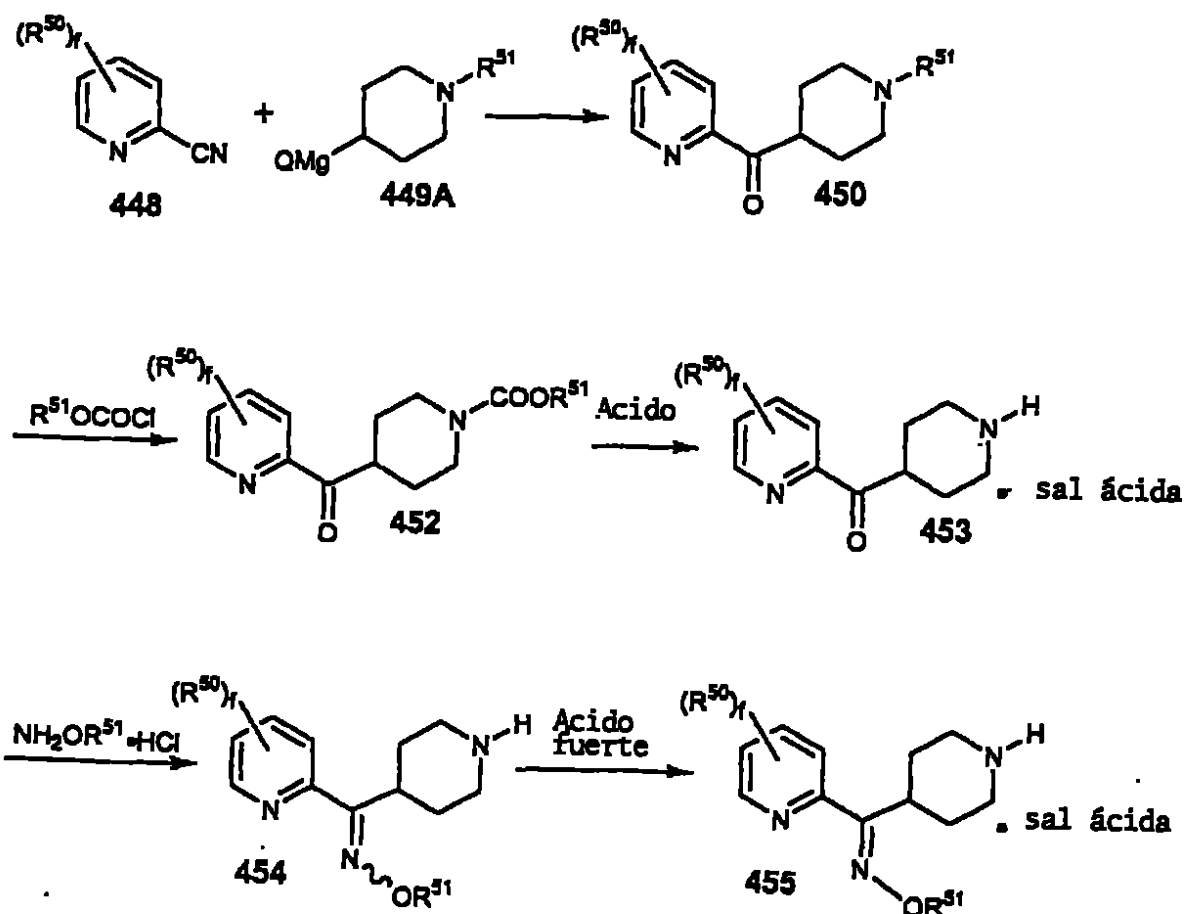


(f) isomerizar el compuesto de fórmula 454 por tratamiento con un ácido fuerte y convertir simultáneamente la sal ácida deseada de la fórmula 454 con un isómero E enriquecido donde predomina el isómero E sobre el isómero Z

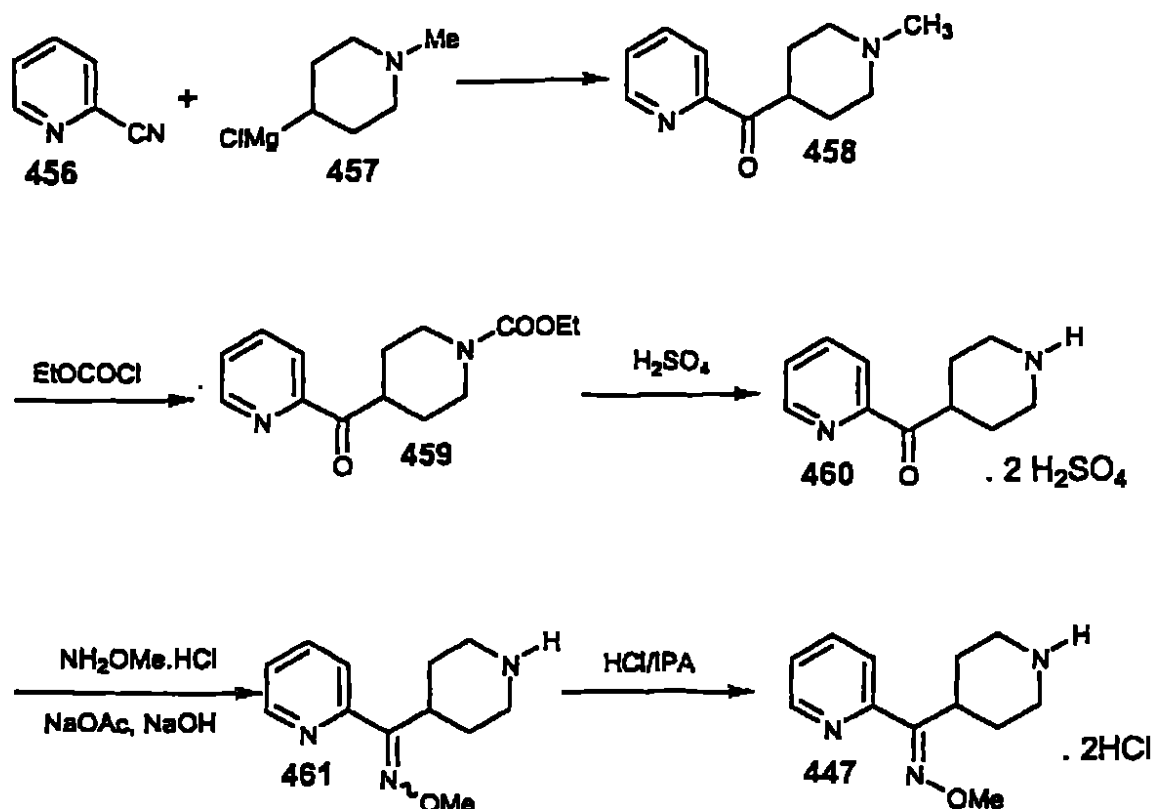
262

en por lo menos una relación de 90:10. Cuando $f=0$, R^{51} es metilo, y el ácido usado para la isomerización es HCl en el compuesto de la fórmula 454, el producto final es el compuesto de la fórmula 447.

Esta preparación puede representarse de la manera siguiente:



Siguiendo los procedimientos anteriores puede prepararse el compuesto 447 de la manera siguiente: 143



(predominantemente isómero E)

La conversión del compuesto 461 a 447 prevee predominantemente el isómero E del compuesto 447 con una alta pureza estereoquímica y con alto rendimiento. La isomerización de una mezcla de los compuestos fenilo mediante catálisis ácida ha sido discutida por T. Zsuzsanna et al, Hung.Magy.Km.Foly., (74(3) (1968), 116-119.

El procedimiento anterior se inicia con el compuesto 449. En la etapa 1, se convierte una 4-halo-1-alkilpiperidina (o una 4-halo-1-arilpiperidina) a su análogo Grignard (449A) por reacción con magnesio. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de aproximadamente -10°C a reflujo. Generalmente, con un solvente hidrocarbonado tal como por ejemplo tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y similares, o una mezcla de hidrocarburos enumerados precedentemente con un éter, tales como por ejemplo un éter de

alquilo C_5-C_{12} , 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, diglima, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano y similares que son apropiados para esta reacción. La solución se enfria hasta alrededor de $-10^{\circ}C$ hasta aproximadamente $10^{\circ}C$, y luego se hace reaccionar con una 2-cianopiridina apropiada (448), durante aproximadamente 10-120 minutos. Son ejemplos de 2-cianopiridinas apropiadas, y a 2-cianopiridina, 4-metil-2-cianopiridina, 4-etil-2-cianopiridina, 4-fenil-2-cianopiridina, y similares. Se prefiere la 2-cianopiridina y la 4-metil-2-cianopiridina. El compuesto de Grignard se usa generalmente en aproximadamente 1-4 equivalentes molares con respecto al compuesto a la fórmula 448, preferiblemente en aproximadamente 1-3 equivalentes molares y típicamente en aproximadamente 1,5-2,5 equivalentes molares. El producto de la fórmula 450 puede aislarse mediante procedimientos bien conocidos en el arte tales como por ejemplo tratamiento con un ácido (por ejemplo HCl), preferiblemente en un solvente apropiado (por ejemplo tetrahydrofurano o acetato de etilo).

Luego puede hacerse reaccionar el producto de la fórmula 450 con un cloroformiato de alquilo en la etapa siguiente. Los cloroformiatos de alquilo apropiado son por ejemplo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de propilo, y similares, siendo los preferidos el cloroformiato de metilo o el cloroformiato de etilo. En general, es apropiado para esta reacción un solvente hidrocarbonado tal como por ejemplo tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y similares, o una mezcla de hidrocarburos enumerada precedentemente con un éter tal como por ejemplo un éter de alquilo C_5-C_{12} , 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, diglima, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano y similares. La reacción se llevó a cabo generalmente a aproximadamente $25-100^{\circ}C$, preferiblemente aproximadamente $40-90^{\circ}C$ y típicamente a aproximadamente $50-80^{\circ}C$ durante aproximadamente 1-5 horas. Después de la reacción, generalmente

el ácido generado se lava y el producto de fórmula 452 puede aislarse mediante extracción con un solvente orgánico.

El compuesto de la fórmula 452 puede convertirse luego a su sal ácida por tratamiento con un ácido tal como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoracético y similares, generalmente en un solvente a temperatura comprendidas entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo del solvente. Los solventes apropiados incluyen hidrocarburos tales como por ejemplo tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y similares. Habiendo dos átomos de nitrógeno en el compuesto de la fórmula 452, generalmente la sal tiene 2 moles de ácido por mol de compuesto 452.

El compuesto de la fórmula 453 puede convertirse luego a una alquioxima de la fórmula 454 mediante reacción de la misma con una alcoxiamina (o su clorhidrato), usualmente en forma de una solución acuosa. Las alcoxiaminas apropiadas son por ejemplo metoxiamina, etoxiamina y similares. Se prefiere metoxiamina. La alcoxiamina (o su clorhidrato) se emplean generalmente en aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 equivalentes molares, preferentemente en aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 equivalentes molares, y típicamente en aproximadamente 0 en hasta aproximadamente 2 equivalentes molares. En general la reacción se cataliza mediante un ácido débil tal como por ejemplo ácido acético, ácido fórmico y similares, o mezclas de los mismos. Puede agregarse un cosolvente, tal como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y similares, o mezclas de los mismos. El producto de la fórmula 454, después de elaboración, consiste en una mezcla de los isómeros Z y E, cuya relación puede ser analizada por su constitución estereoquímica usando técnicas que son bien conocidas en el arte tales como por ejemplo HPLC.

Tratando el compuesto de la fórmula 454 con un ácido fuerte bajo condiciones de reacción descriptas a continuación se isomeriza la mezcla de los

isómeros Z y E en predominantemente el isómero E. En general, puede disolverse el compuesto de la fórmula 454 tal como por ejemplo etanol, metanol, isopropanol, n-butanol y similares, otro tal como tert-butil éter de metilo, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos tales como por ejemplo heptano, hexano, tolueno y similares, nitrilo tal como por ejemplo acetonitrilo, benzonitrilo y similares, o mezclas de dichos solventes. El compuesto disuelto se trata luego con un ácido fuerte tal como por ejemplo HCl, HBr, H₂SO₄ y similares, a temperaturas en el rango de 20 a 100°C durante aproximadamente 1-20 horas. Se emplea generalmente el ácido en aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8 equivalentes molares preferiblemente en aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 equivalentes molares, y típicamente en aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 equivalentes molares. La elaboración típicamente forma predominantemente la sal ácida del isómero E del compuesto de la fórmula 454, que en realidad es el compuesto de la fórmula 447 cuando R⁵¹=metilo, n=0 y la sal ácida es HCl en 454.

Los productos de las varias etapas en el procedimiento descrito más arriba pueden aislarse y purificarse mediante técnicas convencionales tales como por ejemplo filtración, recristalización, extracción con solvente, destilación, precipitación, sublimación y similares tal como es bien conocido por los expertos en la materia. Los productos pueden analizarse y/o controlarse para determinar la pureza mediante métodos convencionales tales como por ejemplo cromatografía de capa delgada, RMN, HPLC, punto de fusión, análisis de espectro de masa, análisis elemental y similares, que son bien conocidos por los expertos en la materia.

257

Ensayos de Adhesión de Receptor H₃

La fuente de los receptores H₃ en este experimento fue cerebro de conejillo de india. Los animales pesaron 400-600 g. El tejido cerebral se homogenizó con una solución de 50 mM Tris, pH 7,5. La concentración final de tejido en el buffer de homogenización fue 10% p/v. Los homogenizados se centrifugaron a 1.000 x g durante 10 minutos para eliminar los grumos de tejido y residuos. Se centrifugaron luego los sobrenadantes resultante a 50.000 x g durante 20 minutos. Con el fin de sedimentar las membranas, las cuales habían sido recientemente lavadas tres veces en buffer de homogenización (50.000 x g durante 20 minutos en cada una). Las membranas se congelaron y se guardaron a -70°C hasta el momento en que fueran necesarias.

Todos los compuestos a ensayar fueron disueltos en DMSO y luego se diluyeron en un buffer de adhesión (50 mM Tris, pH 7,5) de modo que la concentración final fue de 2µg/ml con 0,1% DMSO. Luego se agregaron membranas (400 µg de proteína) a los tubos de reacción. Se inició la reacción mediante la adición de 3 nM [³H]R-α-metil histamina (8,8 Ci/mmol) o 3 nM [³H]N^α-metil histamina (80 Ci/mmol) y se continuó bajo incubación a 30°C durante 30 minutos. Se separó el ligando adherido del ligando no adherido por filtración, y la cantidad de ligando radiactivo ligado a las membranas se cuantificó mediante espectrometría de centelleo líquido. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado y el error estándar fue siempre inferior a 10%. Los compuestos se inhibieron más del 70% de la adhesión específica del ligando radiactivo al receptor se diluyeron en serie para determinar un K_i (nM).

Los compuestos 23, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 75, 76, 83, 88, 92, 99, 104, 110, 117, 128, 200, 201, 203-215, 217-241, 244-246, 246A, 247-253, 253A, 254-273, 275, 278, 280-282, 287, 296, 301-310 y 312-379

tenían un K_i dentro del rango de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 370 nM.

Los compuestos preferidos 23, 30, 31, 32, 33, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 92, 212, 215, 218, 219, 220, 224, 225, 226, 227, 229, 233, 235, 237, 238, 246, 246A, 247, 248, 251, 253, 253A, 268-273, 275, 278-281, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-356, y 358 -376 tenían un K_i dentro de un rango de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 33nM.

Los compuestos más preferidos 30, 31, 32, 33, 54, 55, 56, 56A, 225, 237, 246A, 253A, 273, 280, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-348, 350-356, 359-372 y 374-376 tenían un K_i dentro del rango de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 16nM.

El compuesto más preferido 32 tenía un K_i de 0,83nM.

Los compuestos más preferidos 54, 55, 253A, 287, 320 tenían un K_i dentro del rango de aproximadamente 1,05 hasta aproximadamente 9,75nM.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en esta invención, los portadores farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar constituidos por desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95% de ingrediente activo. Los portadores sólidos apropiados son conocidos en el arte, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, o lactosa. Las tabletas, polvos, sellos y cápsulas, pueden usarse como formas de dosificación sólida apropiadas para administración oral. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de manufactura para varias composiciones pueden hallarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo, puede mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida incluyen también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma pulverulenta que pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable tal como gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones de forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco tiempo antes de su uso a las preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones como suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden liberarse también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de la matriz o de tipo depósito convencionales en el arte para este propósito.

Preferiblemente los compuestos se administran por vía oral.

Preferiblemente la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma la preparación está subdividida en dosis unitarias de un tamaño apropiado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o puede ajustarse a desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 150 mg, preferiblemente a desde aproximadamente 1 mg hasta

aproximadamente 75 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 50 mg, según la aplicación particular.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la condición que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación adecuado para la situación particular, está dentro de la experiencia del experto. Por razones de conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según sea necesario.

La cantidad de frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando factores tales como la edad, la condición y el peso del paciente, así como también la gravedad de los síntomas. Un régimen de dosis diario típico recomendado para administración oral, puede estar en un rango de desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 300 mg/día, preferiblemente 1 mg/día a 75 mg/día, en dos o cuatro dosis divididas.

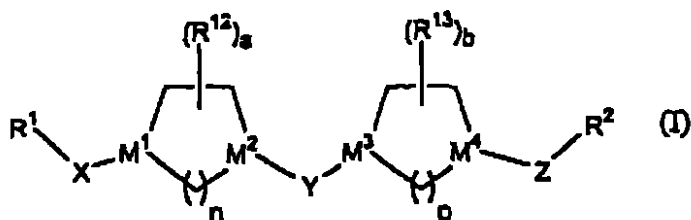
El uso de un compuesto de fórmula I que incluye el uso de uno o más compuestos de fórmula I de esta invención descritos anteriormente, y el uso de esta invención descrito anteriormente de un compuesto de fórmula I en combinación con un antagonista receptor H_1 también incluye el uso de uno o más compuestos de fórmula I en combinación con uno o más antagonistas del receptor H_1 .

Aunque se haya escrito la presente conjuntamente con las realizaciones específicas establecidas precedentemente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas resultarán aparentes para los expertos en la materia. Todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones están dentro del espíritu y alcance de la presente invención. ¶ ¶ ¶

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual:

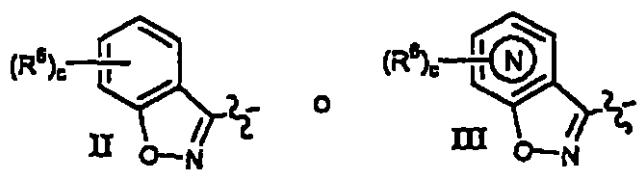
(1) R^1 está seleccionado de:

- (a) arilo;
- (b) heteroarilo;
- (c) heterocicloalquilo;
- (d) alquilo;
- (e) cicloalquilo; o
- (f) alquilarilo;

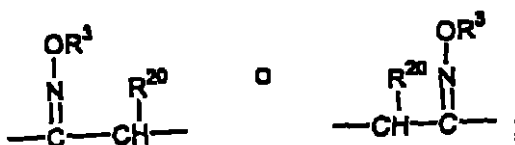
donde dichos grupos R^1 están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 substituyentes independientemente seleccionados de:

- (1) halógeno;
- (2) hidroxilo;
- (3) alcoxi inferior;
- (4) $-CF_3$;
- (5) CF_3O ;
- (6) $-NR^4R^5$;

- (7) fenilo;
- (8) $-\text{NO}_2$;
- (9) $-\text{CO}_2\text{R}^4$;
- (10) $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente;
- (11) $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^{20})_2$ donde cada R^{20} es igual o diferente H o un grupo alquilo, preferiblemente alquilo C_1 a C_4 , más preferiblemente alquilo C_{1-2} y más preferiblemente metilo;
- (12) $-\text{CN}$; o
- (13) alquilo; o
- (2) R^1 y X tomados conjuntamente forman un grupo seleccionado de:



- (3) X está seleccionado de: =C(O), =C(NOR³), =C(NNR⁴R⁵),**



- (4) M^1 es carbono;
- (5) M^2 está seleccionado de C ó N;
- (6) M^3 y M^4 están independientemente seleccionados de C ó N;
- 213

(7) Y está seleccionado de: es $-\text{CH}_2-$, $=\text{C}(\text{O})$, $=\text{C}(\text{NOR}^{20})$ (donde R^{20} es tal como se ha definido anteriormente, o $=\text{C}(\text{S})$;

(8) Z es un grupo alquilo C_1-C_6 ;

(9) R^2 es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros, comprendiendo dicho anillo heteroarilo de 6 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno, siendo los átomos remanentes carbono, y conteniendo dicho anillo heteroarilo de 5 miembros 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno, o azufre, siendo el resto de los átomos del anillo carbono; estando opcionalmente dichos anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{N})\text{C}(\text{NR}^4\text{R}^5)_2$, o $-\text{CN}$;

(10) R^3 está seleccionado de:

(a) hidrógeno;

(b) alquilo C_1-C_6 ;

(c) arilo;

(d) heteroarilo;

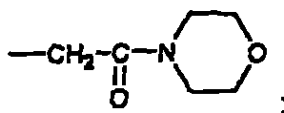
(e) heterocicloalquilo;

(f) arilalquilo;

(g) $-(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente;

(h) $-(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;

(i) $-(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ donde R^{30} es un grupo heterocicloalquilo, tal como por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperacinilo o pirrolidinilo, que incluye



(j) $-\text{CF}_3$; o

(k) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

donde dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y la porción arilo de dicho alquilarilo, están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, donde cada R^{45} está independientemente seleccionado de: H, alquilo, alquilarilo o alquilarilo donde dicha porción arilo está sustituida con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, halógeno, alquilo, $-\text{NO}_2$, o $-\text{CN}$.

(11) R^4 está seleccionado de: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; arilo, alquilarilo, estando dichos grupos arilo y alquilarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, o $-\text{CN}$, donde R^{45} es tal como se ha definido anteriormente;

(12) R^5 está seleccionado de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^4$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 está independientemente seleccionado, y R^4 es tal como se ha definido anteriormente;

(13) o R^4 y R^5 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de cinco o seis miembros;

(14) R^6 está seleccionado de: alquilo, arilo, alquilarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)$, donde cada R^4 es igual o diferente, o $-\text{CN}$;

(15) R^{12} está seleccionado de: alquilo, hidroxilo, alcoxi o flúor;

(16) R^{13} está seleccionado de: alquilo, hidroxilo, alcoxi o flúor;

(17) a es 0 a 2;

(18) b es 0 a 2;

(19) c es 0 a 2;

(20) e es 0 a 5;

(21) m es 1 ó 2;

(22) n es 1, 2 ó 3; y

(23) p es 1, 2 ó 3, con la condición de que cuando M^3 y M^4 son ambos nitrógeno, entonces p es 2 ó 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual R^1 está seleccionado de:

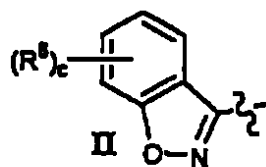
(A) arilo;

(B) arilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho arilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; ó (2) alquilo; ó (3) alquilo sustituido;

(C) heteroarilo;

(D) heteroarilo sustituido; ó

(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



3. El compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^1 está seleccionado de:

(A) fenilo;

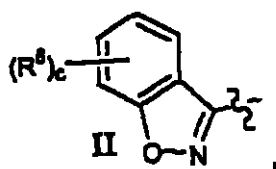
(B) fenilo sustituido donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; (2) alquilo; (3) alquilo sustituido con halo;

(C) heteroarilo seleccionado de: piridilo, tienilo, pirimidinilo, tiazolilo o N-Oxido de piridilo;

(D) alquilo sustituido con tiazolilo; o

274

(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es:



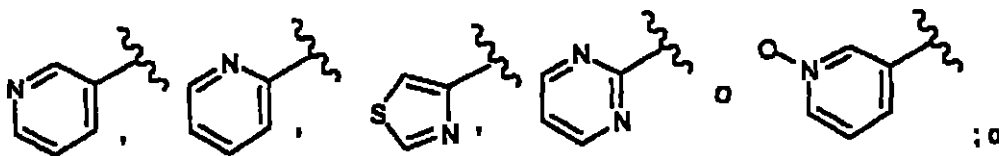
donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^6 es halo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el cual R^1 está seleccionado de:

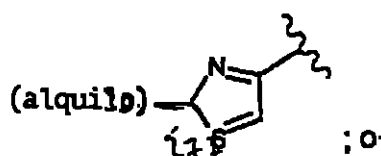
(A) fenilo;

(B) fenilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están independientemente seleccionados de: cloro, flúor o trifluormetilo;

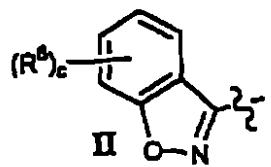
(C) heteroarilo seleccionado de:



(D) heteroarilo sustituido de la fórmula:



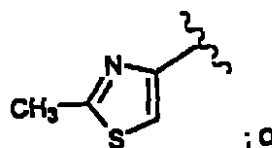
(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



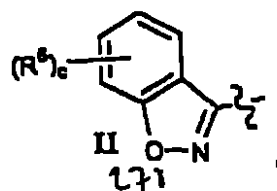
donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^6 es flúor.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 está seleccionado de:

- (A) fenilo;
- (B) fenilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están independientemente seleccionados de: cloro, flúor o trifluormetilo;
- (C) piridilo;
- (D) heteroarilo sustituido que tiene la fórmula:



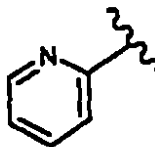
(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^6 es flúor.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el cual R^1 es piridilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el cual R^1 es



8. El compuesto de la reivindicación 1 donde X es $=C(NOR^3)$, y R^3 está seleccionado de H o alquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 donde R^3 está seleccionado de H, metilo o etilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^3 es metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 donde: (1) M^2 es nitrógeno, y (2) M^3 y M^4 están seleccionados de modo que: (a) uno es carbono y el otro es nitrógeno, o (b) ambos son nitrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el cual

M^3 es carbono, y M^4 es nitrógeno;

n es 2;

a es 0 ó 1;

b es 0 ó 1;

c es 0 ó 1, y cuando c es 1 entonces R^6 es halo;

e es 1 a 5; y

p es 2.

Y es $=C(O)$; y

Z es alquilo C_1 a C_3 .

13. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es

171

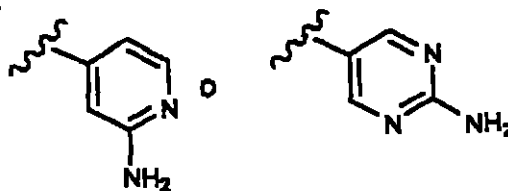


14. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual R^2 es un anillo heteroarilo de seis miembros.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual R^2 está seleccionado de piridilo, piridilo sustituido con $-\text{NR}^4\text{R}^5$, pirimidinilo, o pirimidinilo sustituido con $-\text{NR}^4\text{R}^5$.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el cual R^2 es piridilo sustituido con $-\text{NH}_2$, o pirimidinilo sustituido con $-\text{NH}_2$.

17. El compuesto de la reivindicación 16, donde R^2 es



18. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^4 es H o alquilo inferior; R^5 es H, alquilo C_1 a C_6 , o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ es alquilo, hidroxilo o flúor; y R^{13} es alquilo, hidroxilo, o flúor.

19. El compuesto de la reivindicación 18 en el cual R^4 es H o metilo; R^5 es H o metilo; R^{12} es hidroxilo o flúor; y R^{13} es hidroxilo o flúor.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual:

(1) R^1 está seleccionado de:

281

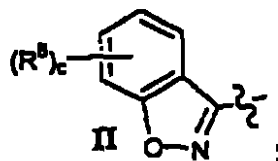
(A) arilo;

(B) arilo sustituido donde los sustituyentes en dicho arilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; o (2) alquilo; o (3) alquilo sustituido;

(C) heteroarilo; o

(D) heteroarilo sustituido; o

(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



(2) X es $=C(NOR^3)$;

(3) R^3 está seleccionado de H o alquilo;

(4) M^2 es nitrógeno;

(5) Y es $=C(O)$;

(6) M^3 y M^4 están seleccionados de manera que: (1) uno es carbono y el otro es nitrógeno, o (2) ambos son nitrógeno;

(7) Z es alquilo C_1 a C_3 ; y

(8) R^2 es un anillo heteroarilo de seis miembros.

21. El compuesto de la reivindicación 16 en el cual:

(1) R^1 está seleccionado de:

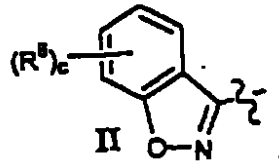
(A) fenilo;

(B) fenilo sustituido donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; (2) alquilo; (3) alquilo sustituido con halo;

(C) heteroarilo seleccionado de: piridilo, tienilo, pirimidinilo, tiazolilo ó N-Oxido de piridilo; o

(D) tiazolilo sustituido con alquilo; o

(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



donde c es 0 ó 1, y cuando c es 1, entonces R^6 es halo;

(2) R^3 está seleccionado de H, metilo o etilo;

(3) n es 2,

(4) a es 0 ó 1;

(5) b es 0 ó 1;

(6) c es 0 ó 1 y cuando c es 1 entonces R^6 es halo,

(7) e es 1 a 5,

(8) p es 2,

(9) R^4 es H o alquilo inferior,

(10) R^5 es H, alquilo C_1 a C_6 ó $-C(O)R^4$;

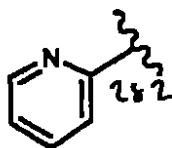
(11) R^{12} es alquilo, hidroxi o flúor, y

(12) R^{13} es alquilo, hidroxi o flúor.

22. El compuesto de la reivindicación 21 en el cual R^2 es



R^1 es

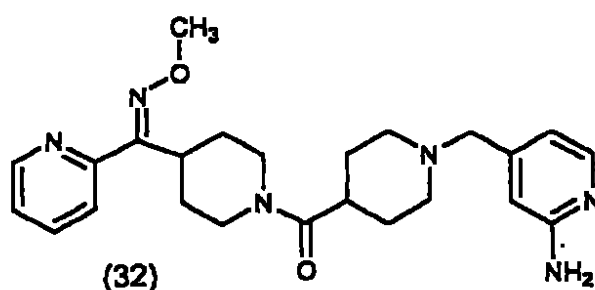


M² es nitrógeno, M³ es carbono, y M⁴ es nitrógeno.

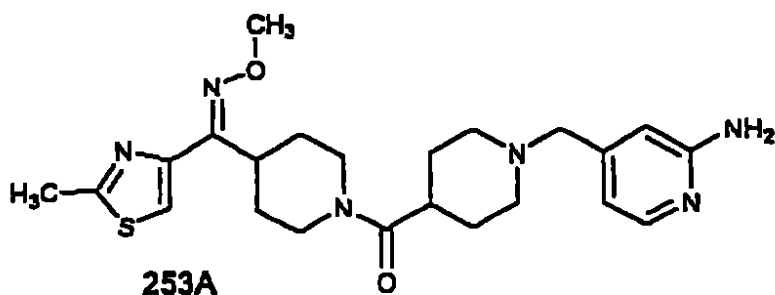
23. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de: Compuesto 23, 30, 31, 32, 33, 41, 44, 45, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 65, 75, 76, 80, 82, 83, 88, 92, 99, 104, 105, 110, 111, 117, 121, 123, 127, 128, 200-241, 244-273, 275, 278-282, 287, 296, 301-439, ó 446.

24. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de: Compuesto 32, 54, 55, 253A, 287 ó 320.

25. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

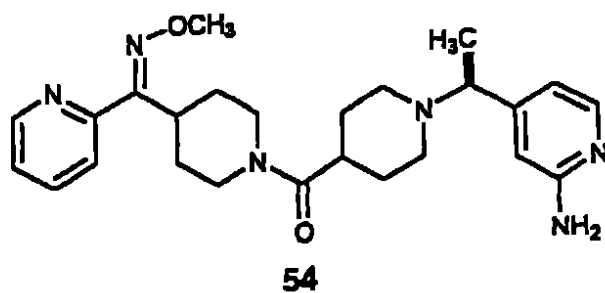


26. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

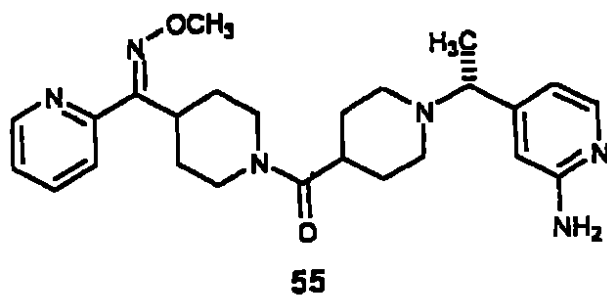


27. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

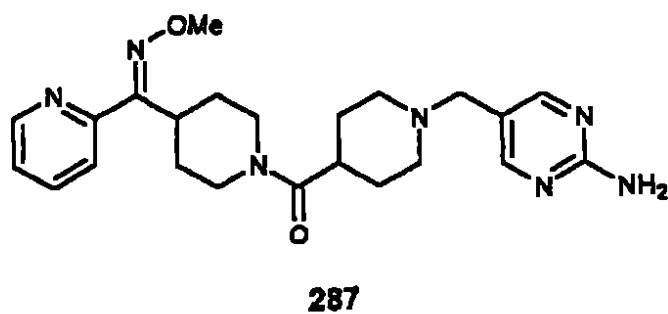
287



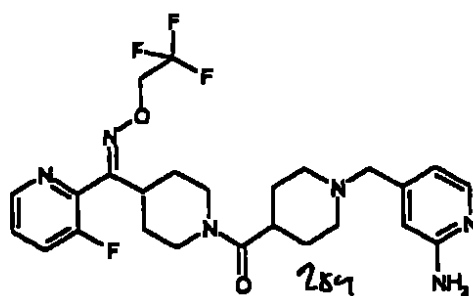
28. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



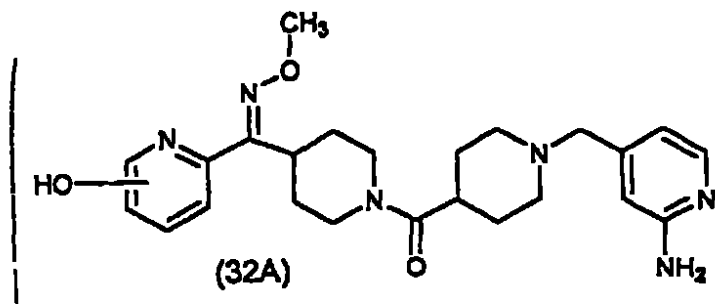
29. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



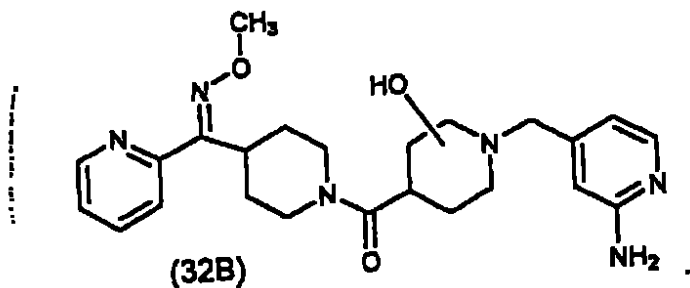
30. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



31. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



32. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



33. Una composición farmacéutica que comprende (a): una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y un portador farmacéuticamente eficaz, o (b) una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, y una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , y un portador farmacéuticamente eficaz.

34. Un uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para la manufactura de un medicamento para tratar: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del tracto GI, hiper y hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastro intestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desórden de hiperactividad con

déficit de atención, hipo e hiper actividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y migraña.

35. El uso de la reivindicación 34, en el cual se tratan las respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia.

36. El método de la reivindicación 34, en el cual se trata alergia o congestión nasal.

37. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y el uso de un antagonista receptor H_1 para la manufactura de un medicamento para tratar: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión.

38. El uso de la reivindicación 37 en el cual dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado de: astemizol, azetadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebástina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxioratadina, difenidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

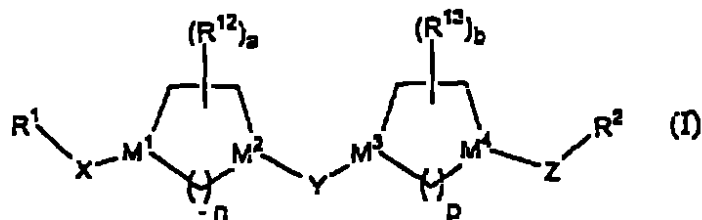
39. El uso de la reivindicación 38 donde dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

40. El uso de la reivindicación 39 donde dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado de: loratadina o descarboetoxiloratadina.

286 p: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

Se describen nuevos compuestos de la fórmula:



PATENT COOPERATION TREATY

41 289

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYPATENT DEPARTMENT
RECEIVED

PCT

To:

JEANETTE, Henry, C.
Schering-Plough Corporation
Patent Department - K-6-1
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033-0530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

AUG 23 2002

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

Computer Input 1/96

Date: 8/29/02

PA:

Attny: HUP

☐ FILE ☐ CHECK FILE

(PCT Rule 71.1)

20/08/2002

Applicant's or agent's file reference

AL01348K

---IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 01/ 32151

International filing date (day/month/year)

15/10/2001

Priority date (day/month/year)

17/10/2000

Applicant

SCHERING CORPORATION 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/001).

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.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27 (5), 33 (5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Carlos Novoa

VLEZ-M

Tel. (+49-89) 2399 2828 2712



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

285

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AL01348K	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPRA/416)	
International application No. PCT/US 01/ 32151	International filing date (day/month/year) 15/10/2001	Priority date (day/month/year) 17/10/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/00		
Applicant SCHERING CORPORATION 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 2 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 consists 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 supporting 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 18/04/2002	Date of completion of this report 14/08/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPRA/409 (cover sheet) (July 1998)

270



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 01/ 32151

286

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 68.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

298

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/032893 A3(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/14,
413/14, 401/12, 409/14, 498/04, 417/14, 213/73, A61K
31/4545, A61P 37/08(74) Agent: JEANETTE, Henry, C.; Schering-Plough Corpo-
ration, Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping
Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/32151

(22) International Filing Date: 15 October 2001 (15.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

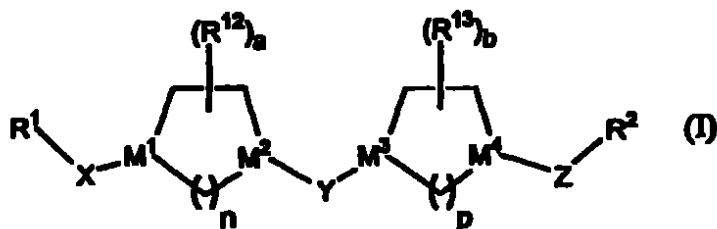
(30) Priority Data:
60240,901 17 October 2000 (17.10.2000) US(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL,
PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UZ, VN, YU, ZA.(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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
22 August 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(72) Inventors: ASLANIAN, Robert, G.; 144 Philip Drive,
Rockaway, NJ 07866 (US). SHIH, Neng-Yang, 1 Maple
Drive, North Caldwell, NJ 07006 (US). TING, Pauline,
C.; 74 Delwick Lane, New Providence, NJ 07974 (US).
BERLIN, Michael, Y.; 14 Hendrick Road, Flemington,
NJ 08822 (US). ROSENBLUM, Stuart, B.; 16 Steven
Terrace, West Orange, NJ 07052 (US). MC CORMICK,
Kevin, D.; 5 Pace Drive, Edison, NJ 08820 (US). TOM,
Wing, C.; 133 Cedar Grove Parkway, Cedar Grove, NJ
07009 (US). BOYCE, Christopher, W.; 71 Borell Street,
Flemington, NJ 08822 (US). MANGIARACINA, Pietro;
4 Montclair Avenue, Monsey, NY 10952 (US). MUTAHL,
Mwangi, Wu; 45 Snyder Road, Fords, NJ 08863 (US). PI-
WINSKI, John, J.; 6 Saddle Ridge Drive, Clinton Town-
ship, NJ 08833 (US).

(54) Title: PIPERIDINE COMPOUNDS AS ANTI-ALLERGIC

(57) Abstract: Disclosed are novel
compounds of the formula: (I) Also
disclosed are pharmaceutical compositions
comprising the compounds of Formula
(I). Also disclosed are methods of treating
various diseases or conditions, such as, for
example, allergy, allergy-induced airway
responses, and congestion (e.g., nasal
congestion) using the compounds of Formula
(I). Also disclosed are methods of treating
various diseases or conditions, such as, for example, allergy, allergy-induced airway responses, and congestion (e.g., nasal
congestion) using the compounds of Formula (I) in combination with a H1 receptor antagonist.

WO 02/032893 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/32151

288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D413/14 C07D401/12 C07D409/14 C07D498/04
C07D417/14 C07D213/73 A61K31/4545 A61P37/08

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.
A	WO 99 24405 A (ASLANIAN ROBERT G ; MCCORMICK KEVIN D (US); SCHERING CORP (US); MUT) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application abstract	1, 33, 34, 37
A	WO 97 19074 A (HOECHST MARION ROUSSEL INC) 29 May 1997 (1997-05-29) abstract	1, 33, 34, 37

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ 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
- *U* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2002

Date of mailing of the international search report

01/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6018 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/32151**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. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-7 (partially), 11-22 (partially), 33-40 (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:

1. ☐ 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-7 (partially), 11-22 (partially), 33-40 (partially)

Present claims 1-7, 11-22 and 33-40 relate to an extremely large number of possible compounds, compositions and uses. 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 uses claimed. In the present case, the claims so lack 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 claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of Formula I, in which $X = C(NOR3)$, as defined in claim 8. The search is complete for all examples in the description.

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.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

In -nal Application No

PCT/US 01/32151

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924405	A	20-05-1999	AT 219062 T	15-06-2002
			AU 1296699 A	31-05-1999
			CA 2308586 A1	20-05-1999
			CN 1285822 T	28-02-2001
			EP 1028947 A1	23-08-2000
			HU 0004292 A2	28-11-2001
			JP 2001522835 T	20-11-2001
			TW 421645 B	11-02-2001
			WO 9924405 A1	20-05-1999
			ZA 9810176 A	06-05-1999
WO 9719074	A	29-05-1997	AU 703701 B2	01-04-1999
			AU 1050897 A	11-06-1997
			CA 2237971 A1	29-05-1997
			CN 1202894 A	23-12-1998
			EP 0920425 A1	09-06-1999
			HU 9900927 A2	28-03-2000
			IL 124396 A	19-03-2001
			JP 11513991 T	30-11-1999
			NO 982238 A	01-07-1998
			NZ 323543 A	29-06-1999
			TW 394771 B	21-06-2000
			WO 9719074 A1	29-05-1997
			ZA 9609484 A	10-06-1997
			US 6211199 B1	03-04-2001

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☒	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 63836371 63862509 Folios: 298
Fecha (MD): 2003-04-09 17:09:24
Trámite : 811 PCT-PATENT 279 FASE NUC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES