Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 EXPEDIENTE N° 03-755994

54 TITULO NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/12 A61K31/444

71 SOLICITANTE MERCK & CO INC

DOMICILIO RAHWAY ESTADO DE NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

22 BOGOTA,D C 11 SEP 2003

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 075594 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03075594 00000000 Folios: 331
Fecha (AMD): 2003-09-01 16:46:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **MERCK & CO., INC.** Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CLAIBORNE, Christopher, F.; BUTCHER, John, W.; CLAREMON, David, A.; LIBBY, Brian, E.; LIVERTON, Nigel, J.; MUNSON, Peter, M.; NGUYEN, Kevin, T.; PHILLIPS, Brian; THOMPSON, Wayne y MCCAULEY, John, A. Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/05226 Fecha: 20/02/02

Publicación Internacional No. WO 02/068409 A1 Fecha: 06/09/02

⑥ Título (54) "NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/12 A61K31/444

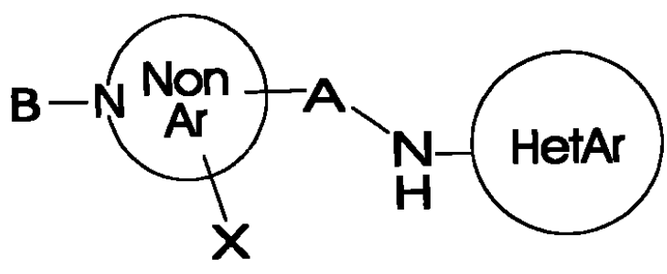
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de rigen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	23/02/01	60/271,100

⑨ Comprobante de Pago No. 03-52,881 **Fecha:** Julio 29 de 2003

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03075594 00000000 Folios: 331
Fecha (AMD): 2003-09-01 16:46:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 52,881
FECHA : JULIO 29 DE 2003

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13458910	29/07/2003	2,442,600.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 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._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION FICIAL No. 410

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLOREDA Y/O JOSE LLOREDA CAMACHO POR ***MERCK & CO., INC.***

PODER

Firmado: **Donna L. Pollock**
Administrador, Patentes

Fecha: Diciembre 22, 2000.

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL

Fecha: Diciembre 22, 2000.

Firmado: **Barbara Ann Cozzi**
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira Nov. 30, 3003

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VIST
10 OCT 200
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

[illegible]
TRADUCTORA OFICIAL
[illegible]

YO, EL TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE:

BARBARA ANN COZZI

EL FUNCIONARIO CUYA FIRMA APARECE EN EL CERTIFICADO DE RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURAMENTADA ADJUNTA AL PRESENTE DOCUMENTO, ERA EN EL MOMENTO DE HACER DICHO RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURADA NOTARIO PUBLICO, EN Y PARA EL ESTADO DE NUEVA JERSEY, DEBIDAMENTE ELEGIDO Y JURAMENTADO Y, COMO TAL, ERA EL FUNCIONARIO DE DICHO ESTADO, DEBIDAMENTE AUTORIZADO POR LAS LEYES DEL MISMO PARA HACER Y CERTIFICAR EL MISMO, ASI COMO PARA HACER Y CERTIFICAR LA PRUEBA Y RECONOCIMIENTO DE ESCRITURAS Y OTROS INSTRUMENTOS ESCRITOS QUE DEBAN REGISTRARSE EN DICHO ESTADO, Y QUE SUS ACTOS OFICIALES MERECEN PLENA FE Y CREDITO.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 OCT 2002
JUAN MANUEL [illegible]
NOTARIO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, EL FIRMADO EL PRESENTE DE MI PUÑO Y LETRA Y COLOCADO EL SELLO OFICIAL EN TRENTON, ESTE 8 DE ENERO, 2001.

Firmado: **Roland M Machold**
TESORERO

[illegible]
TRADUCTORA OFICIAL
DEL DISTRITO [illegible]

Sello del Tesorero del Estado de Nueva Jersey

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN NUEVA YORK.

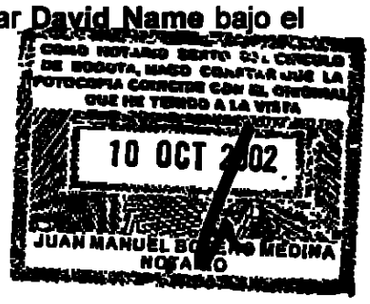
Fecha: Enero 17, 2001

Firmado: **José David Name C.**
Cónsul de Colombia

Sello del Consulado General de Colombia en Nueva York.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular David Name bajo el número **214841**, el día enero 30 del 2001.



Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

21630

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRITO ANTE LAS FUNCIONARIAS SUSCRITAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

10 OCT 2002

JUAN MANUEL BOTERO RESTREPO
NOTARIO

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET. NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

LA SUSCRITA CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que la (el) **"TESORERO"** del estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, Sr.(a) **ROLAND M MACHOLD,** certifica la firma y sellos del documento certificado por el (la) señor (a) **BARBARA ANN COZZI,** notario(a) público(a) para el estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, y quienes ejercían en la fecha las funciones allí señaladas y que la firma y sellos que se estampan en el documento son suyos y los que usan y acostumbran en los actos oficiales;

Que ante el citado notario compareció y autenticó el documento adjunto, el Sr.(a) **DONNA L POLLOCK** quien actúa en calidad de **APODERADO** DE PATENTES de **MERCK & CO. , INC.**

JAN 17 2001

10 OCT 2002

Se expide la presente certificación en Nueva York, Estados Unidos de América, a los 17 días del Mes de ENERO de 2001 y en concordancia con el artículo 259 del código de procedimiento civil y 480 del código de comercio.

LA CONSUL NO ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SIETE DOLARES US$57.00 RECIBO No. 267819

José David Name C.
Cónsul de Colombia

...RELACIONES
...EXTERIORES

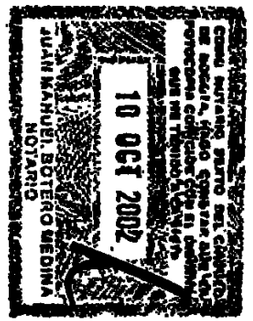
214641

...
...DOCUMENTO PROCEDENTE
LAS FUNCIONES PODERDANTES

...RESENTADO
...SARIO AUTENTICADO

...ENE 30 ... 72: 39

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY CERTIFY THAT

BARBARA ANN COZZI

THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID, ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC, IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE, DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL ACTS.

CONSUL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
10 OCT 2002
NOTARIO

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON THIS 8TH DAY OF JANUARY A.D. 2001.

Roland M Machold
TREASURER

Los abajo firmados, MERCK & CO., INC., una sociedad organizada y existente según las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,

con domicilio en Rahway, New Jersey, Estados Unidos de América,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo lo. del artículo 543 del decreto 410 de 1981.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado 22 de Diciembre de 2000

The undersigned, MERCK & CO., INC., a corporation organized and existing under the laws of the State of New Jersey, United States of America of Rahway, New Jersey, United States of America

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power fo receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments [illegible] as prescribed by law; to receive [illegible] with all other requirements and, in short, [illegible] which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition; when the the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents hereby on our behalf, as complainants [illegible] competent judges, with full powers to [illegible] to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agent by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this 22nd day of December, 2000

X Donna L. Pollock

Donna L. Pollock, Administrator, Patents

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey { ss
Condado de Unión
Hoy 22 de Diciembre de 2000, compareció Donna L. Pollock, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el Administrador de Patentes de MERCK & CO., INC.
la compañía nombrada en el documento, que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Rahway, Condado de Unión, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América y legalmente constituída para un período de duración que aún no ha determinado; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación ~~fueron~~ presentados y registrados en el Estado de New Jersey, con fecha Abril 28, 1959, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss.
County of
On this day of , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss.
County of
On this day of , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey { ss.
County of Union
On this 22nd day of December 2000, personally came Donna L. Pollock, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Administrator, Patents of MERCK & CO., INC.
, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of New Jersey, United States of America, domiciled at the City of Rahway, County of Union, State of New Jersey, United States of America, and legally constituted for a period of tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

Certificate
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed ~~and~~ filed & recorded in State of New Jersey, under date of April 28, 1959 and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC

BARBARA ANN COZZI
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov.30, 2009

[redacted]

F RMAT DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

10

Item	Expediente No	030755594	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

baservaciones: Vacio

Folio 11 Extracto
Publicación
Folio 12 Tarjeta
Autor
Folio 13 Tarjeta
Temática

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 20832Y	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 02/05226	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 20/02/2002	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 23/02/2001
Solicitante **MERCK & CO., INC.**		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/05226

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D401/12 C07D471/08 C07D487/04 A61K31/444 A61P29/02

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato, WPI Dato, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 3 184 462 A (SCARBOROUGH HOMER C ET AL) 18 de Mayo de 1965 (1965-05-18) ecuaciones 1 y 4 ejemplos II, XXV, XXXIII, XXXVII	1-52
A	US 6 124 323 A (BIGGE CHRISTOPHER F ET AL) 26 de Septiembre de 2000 (2000-09-26) reivindicaciones 1,2; tabla 2	1-52

-/---

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
4 de Junio de 2002	19/06/2002

Nombre y dirección de correo de la ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seelmann, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/05226

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	Z.-L. ZHOU, ET AL.: "4-Hidroxi-1-'2-(4-hidroxifenoxi)etil!-4-(4-metilbencil)piperidina: Un nuevo, potente, y selectivo receptor antagonista de NR1/2B nmda" J. MED. CHEM., vol. 42, 1999, páginas 2993-3000, XP002201030 citado en la solicitud Resultados y Discusión resumen	1-52

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/05226

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3184462 A	18-05-1965	CH 421114 A	30-09-1966
		FR 1262 M	
		FR 1512306 A	09-02-1968
		GB 956255 A	22-04-1964
		GB 956254 A	22-04-1964
		NL 265777 A	
US 6124323 A	26-09-2000	AU 717185 B2	16-03-2000
		AU 1689997 A	17-07-1997
		BG 63380 B1	31-12-2001
		BG 102562 A	30-04-1999
		BR 9612686 A	20-07-1999
		CA 2240275 A1	03-07-1997
		CZ 9801802 A3	13-01-1999
		EP 0869792 A2	14-10-1998
		HU 9901296 A2	30-08-1999
		NO 982870 A	24-08-1998
		NZ 330624 A	27-03-2000
		PL 327493 A1	21-12-1998
		SK 82498 A3	11-02-1999
		WO 9723216 A1	03-07-1997
		ZA 9610745 A	24-06-1997

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US 02/05226	20/02/2002	23/02/2001
Applicant		
MERCK & CO., INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

[ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

[ ] contained in the international application in written form.

[ ] filed together with the international application in computer readable form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

[ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

[ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

[X] the text is approved as submitted by the applicant.

[ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

[X] the text is approved as submitted by the applicant.

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

[ ] as suggested by the applicant.

[ ] because the applicant failed to suggest a figure.

[ ] because this figure better characterizes the invention

[X] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/05226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/12 C07D471/08 C07D487/04 A61K31/444 A61P29/02

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

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 184 462 A (SCARBOROUGH HOMER C ET AL) 18 May 1965 (1965-05-18) equations 1 and 4 examples II,XXV,XXXIII,XXXVII	1-52
A	US 6 124 323 A (BIGGE CHRISTOPHER F ET AL) 26 September 2000 (2000-09-26) claims 1,2; table 2	1-52

-/-

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 June 2002	19/06/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

20
17

International Application No
PCT/US 02/05226

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Z.-L. ZHOU, ET AL.: "4-Hydroxy-1-'2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl!-4 -(4-methylbenzyl)piperidine: A novel, potent, and selective NR1/2B nmda receptor antagonist" J. MED. CHEM., vol. 42, 1999, pages 2993-3000, XP002201030 cited in the application Results and Discussion abstract	1-52

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/05226

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3184462	A	18-05-1965	CH	421114 A	30-09-1966
			FR	1262 M	
			FR	1512306 A	09-02-1968
			GB	956255 A	22-04-1964
			GB	956254 A	22-04-1964
			NL	265777 A	
US 6124323	A	26-09-2000	AU	717185 B2	16-03-2000
			AU	1689997 A	17-07-1997
			BG	63380 B1	31-12-2001
			BG	102562 A	30-04-1999
			BR	9612686 A	20-07-1999
			CA	2240275 A1	03-07-1997
			CZ	9801802 A3	13-01-1999
			EP	0869792 A2	14-10-1998
			HU	9901296 A2	30-08-1999
			NO	982870 A	24-08-1998
			NZ	330624 A	27-03-2000
			PL	327493 A1	21-12-1998
			SK	82498 A3	11-02-1999
			WO	9723216 A1	03-07-1997
			ZA	9610745 A	24-06-1997

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
6 de Septiembre de 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/068409 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 401/12, 471/08, 487/04, A61K 31/444, A61P 29/02

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/05226

(22) Fecha de Registro Internacional: Febrero 20 de 2002 (20.02.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/271,100 Febrero 23 de 2001 (23.02.2001) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): CLAIBORNE, Christopher, F. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). BUTCHER, John, W. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). CLAREMON, David, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIBBY, Brian, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIVERTON, Nigel, J. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MUNSON, Peter, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). NGUYEN, Kevin, T. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). PHILLIPS, Brian [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). THOMPSON, Wayne [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MACCAULEY, John, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Representante Común: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

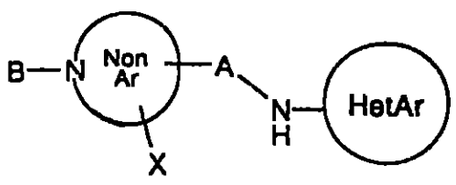
(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,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

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

Publicado:
— *con reporte de búsqueda internacional*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B



(I)

(57) Resumen: Compuestos representados por la fórmula (I): (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son efectivos como antagonistas de NMDA/NR2B útiles para aliviar el dolor.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/068409 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/12, 471/08, 487/04, A61K 31/444, A61P 29/02

(21) International Application Number: PCT/US02/05226

(22) International Filing Date: 20 February 2002 (20.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/271,100 23 February 2001 (23.02.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CLAIBORNE, Christopher, F. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). BUTCHER, John, W. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). CLAREMON, David, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIBBY, Brian, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIVERTON, Nigel, J. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MUNSON, Peter, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). NGUYEN, Kevin, T. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). PHILLIPS, Brian [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). THOMPSON, Wayne [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MCCAULEY, John, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

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

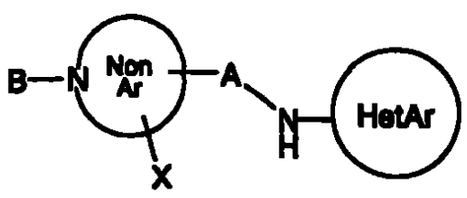
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,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

Published:
— *with international search report*

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

WO 02/068409 A1

(54) Title: N-SUBSTITUTED NONARYL-HETEROCYCLIC NMDA/NR2B ANTAGONISTS



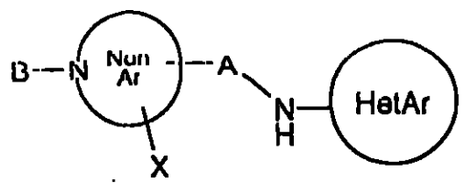
(I)

(57) Abstract: Compounds represented by Formula (I): (I)or pharmaceutically acceptable salts thereof, are effective as NMDA NR2B antagonists useful for relieving pain.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES

Un compuesto de la Fórmula (I):



o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5-7 miembros que contienen 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo o un anillo aza biciclo octano;

HetAr es un anillo héteroaromático de 5 o 6 miembros que contienen 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr se sustituye opcionalmente por 1 o 2 substitutos, cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil;

B es $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, héteroaril$(CH_2)_{1-3}$-O-C(O)-, indanil $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, aril-ciclopropil-C(O)-, héteroaril-ciclopropil-C(O)-, héteroaril$(CH_2)_{1-3}$-C(O), aril$(CH_2)_{1-3}$-, héteroaril$(CH_2)_{1-3}$-aril$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(O)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(NCN)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, héteroaril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde cualquiera de los arilos o héteroarilos se sustituyen opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto es independientemente C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X se toma con un enlace adyacente que es = O.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

3. El compuesto según la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr se sustituye opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada uno es independientemente C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, $N(C_{0-4}alquil)$ $(C_{0-4}alquil)$, nitro, $(C_{1-2}alquil)$ $(C_{1-2}alquil)NCH_2$-, $(C_{1-2}alquil)HNCH_2$- $(C_{1-2}alquil)HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es una anillo isoxazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, $N(C_{0-4}alquil)$ $(C_{0-4}alquil)$, nitro, $(C_{1-2}alquil)$ $(C_{1-2}alquil)NCH_2$-, $(C_{1-2}alquil)HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales

farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un tiadiazolilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 5 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un sustituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un quinolinilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un purinilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es opcionalmente substituido por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un tiazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde;

HetAr es un pteridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada

substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-

.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un pirrolopirimidinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un imidazopiridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un bencimidazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil,

trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un quinazolinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil),

nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es purinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es imidazopiridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

HetAr es opcionalmente substituido por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-}

$_2$alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es opcionalmente substituido por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es pteridinilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o sus sales

farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es purinilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxiC_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es bencimidazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{24}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxiC_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano; y

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto

independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es purinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{14}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{12}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo; y

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{14}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{12}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano; y

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es héteroaril $(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, donde el héteroaril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril $(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril-ciclopropil-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo de piridil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil,

trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo de pirazinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil-, -N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo de piridazinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo de pirimidinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil),

nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

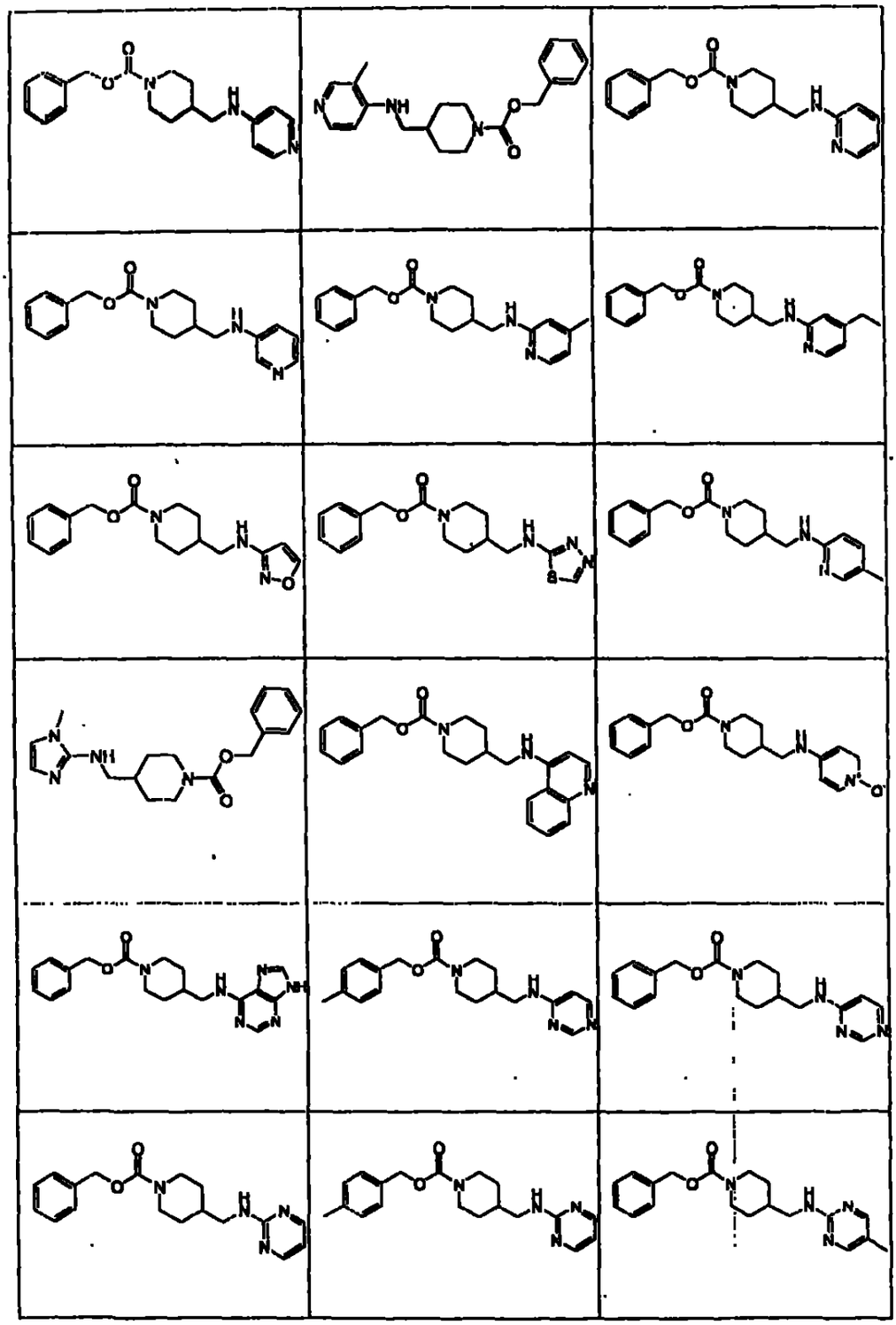
B es héteroaril-$(CH_2)_{1-3}$-O-C(O)-, donde el héteroaril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

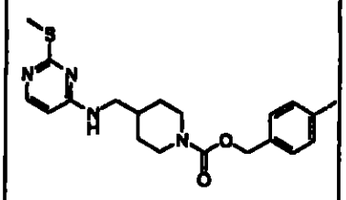
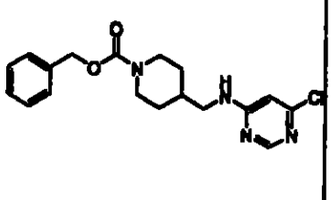
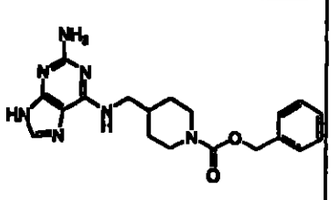
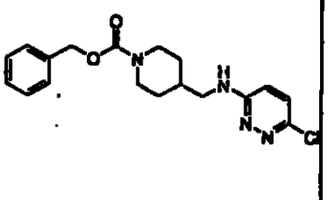
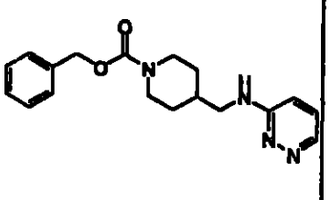
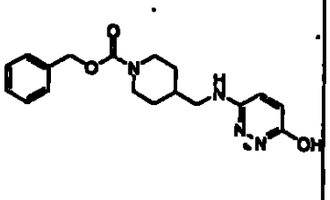
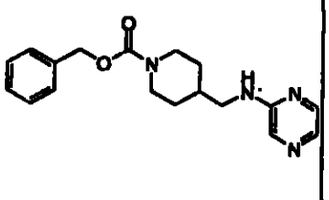
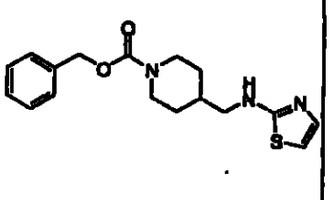
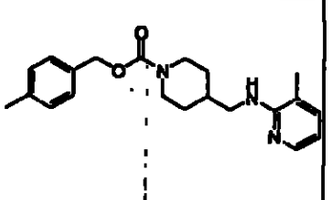
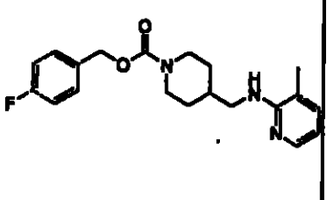
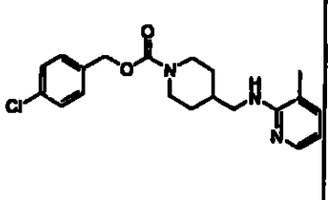
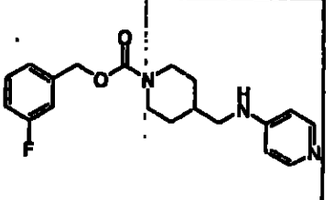
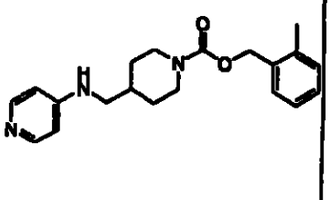
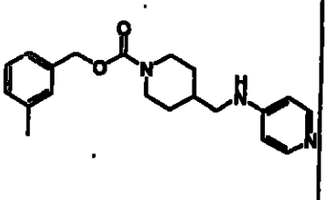
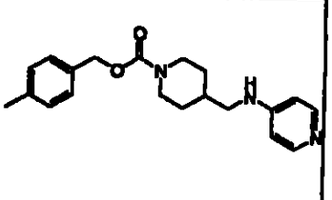
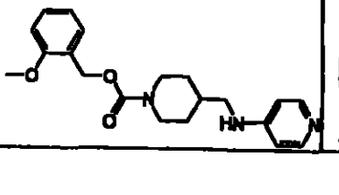
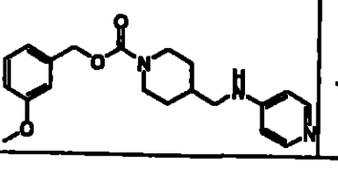
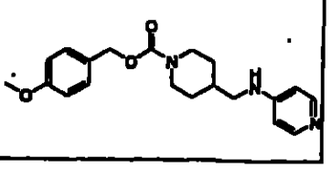
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

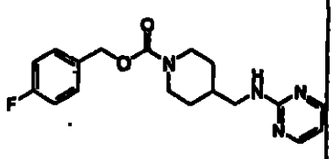
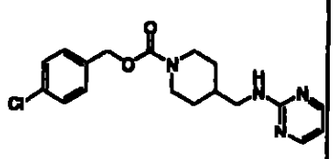
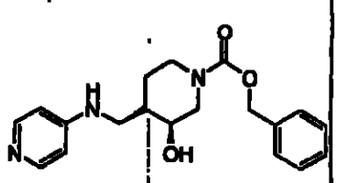
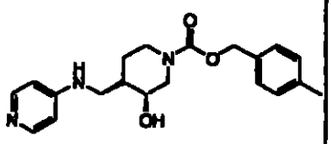
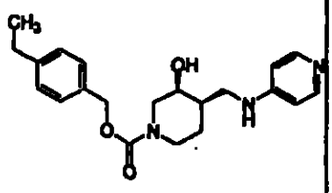
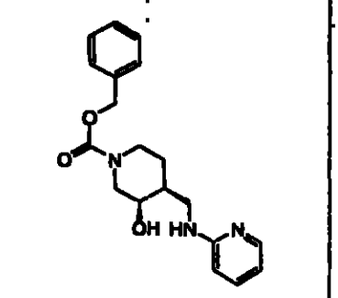
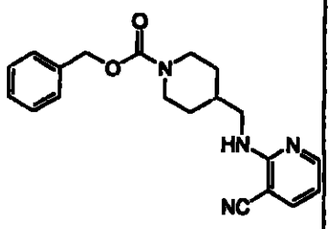
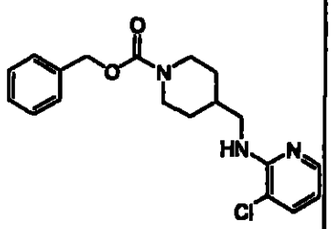
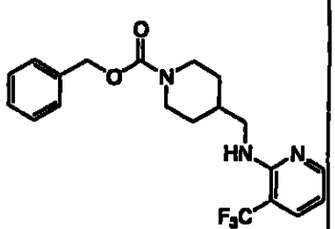
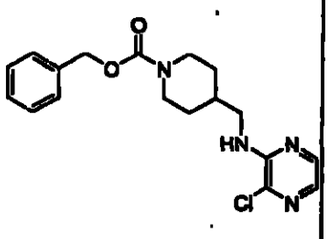
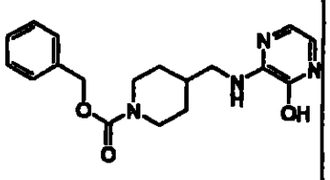
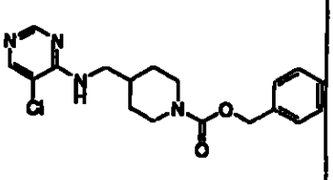
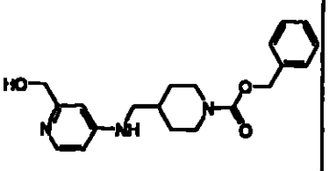
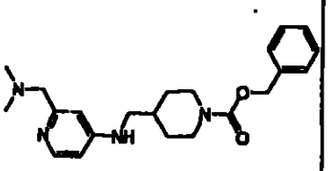
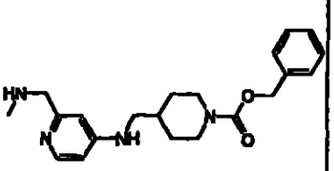
NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

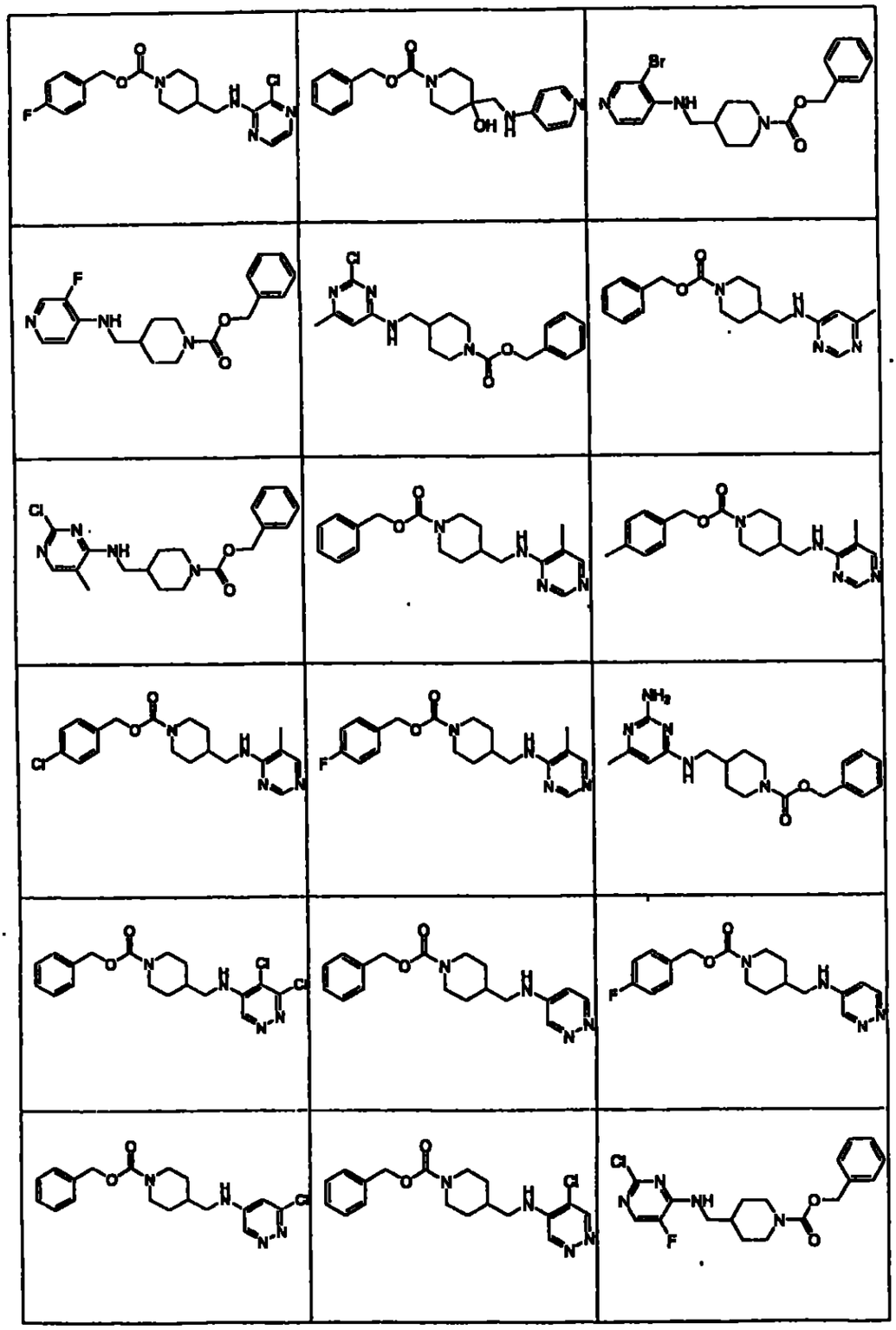
B es aril$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(NCN)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

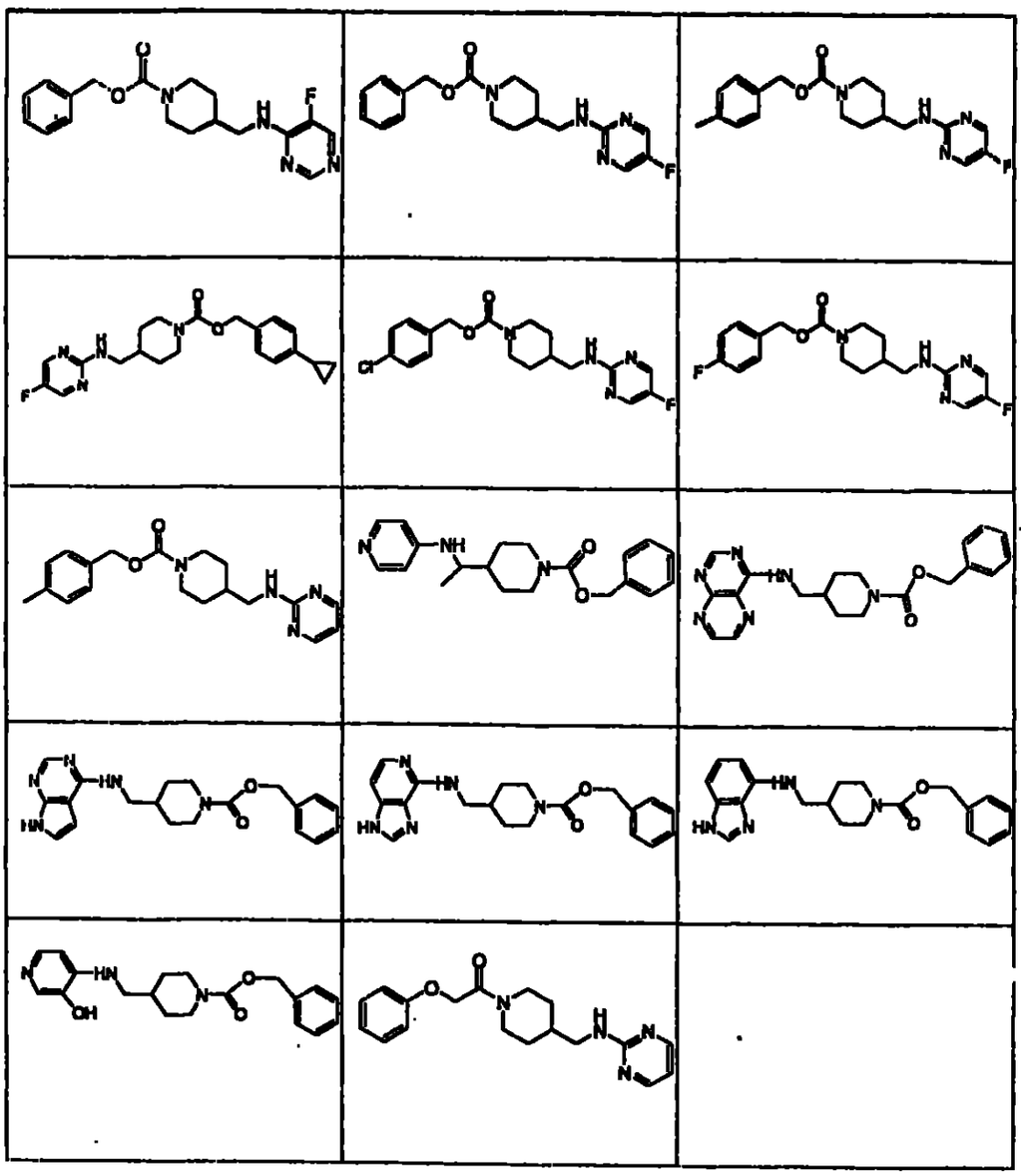
40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



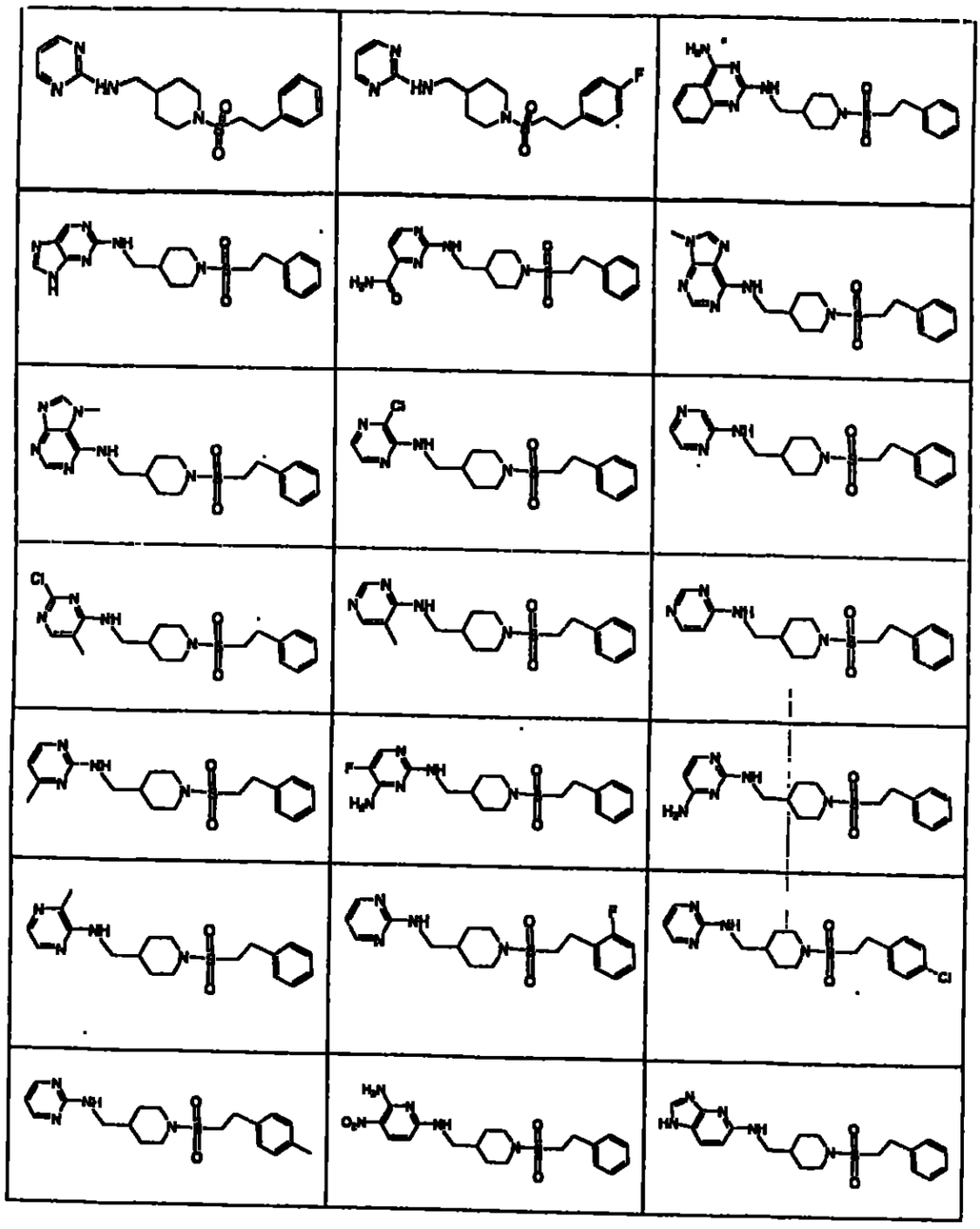
		
		
		
		
		





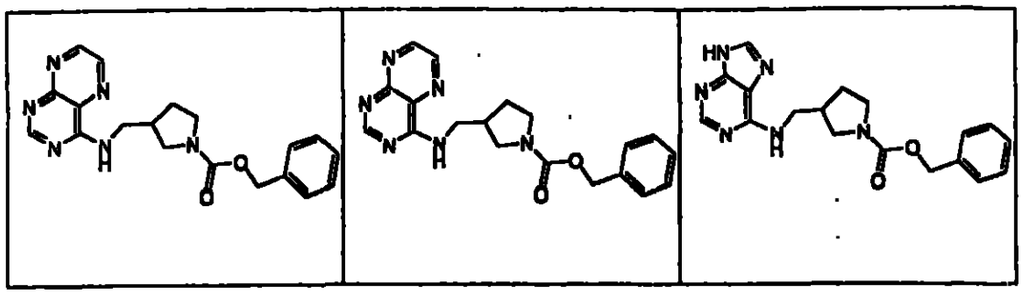
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



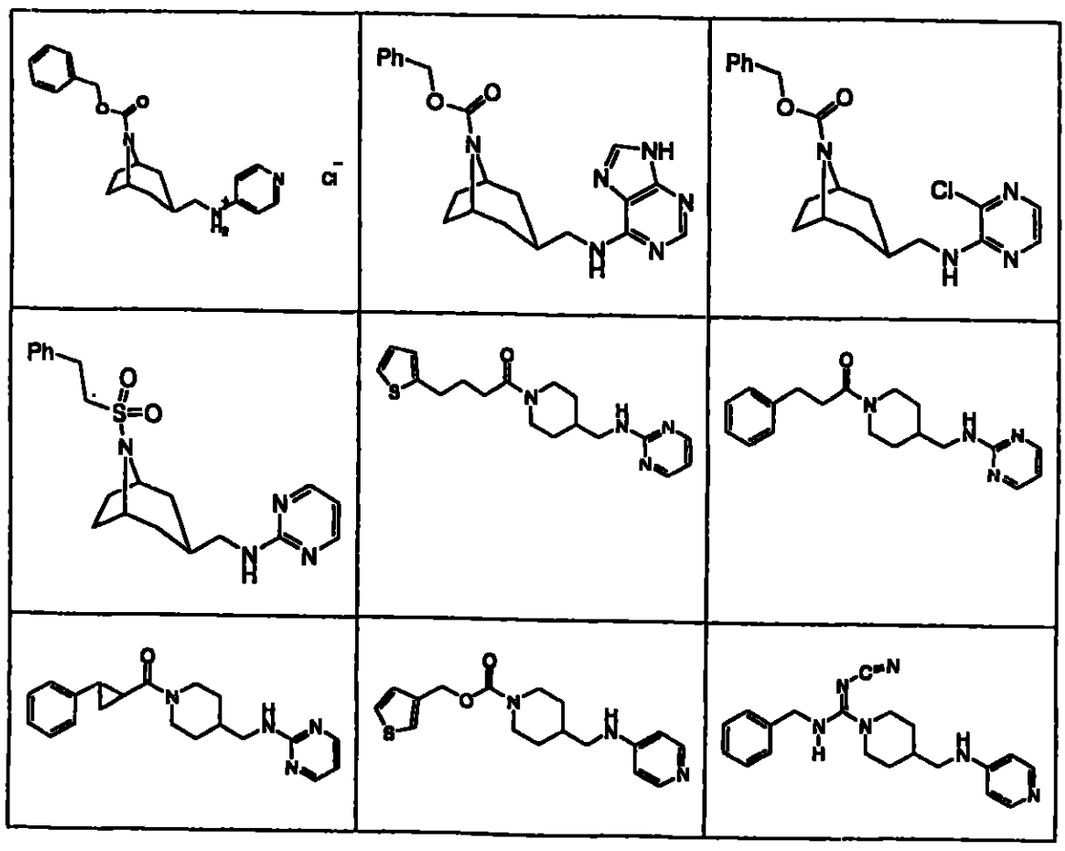
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



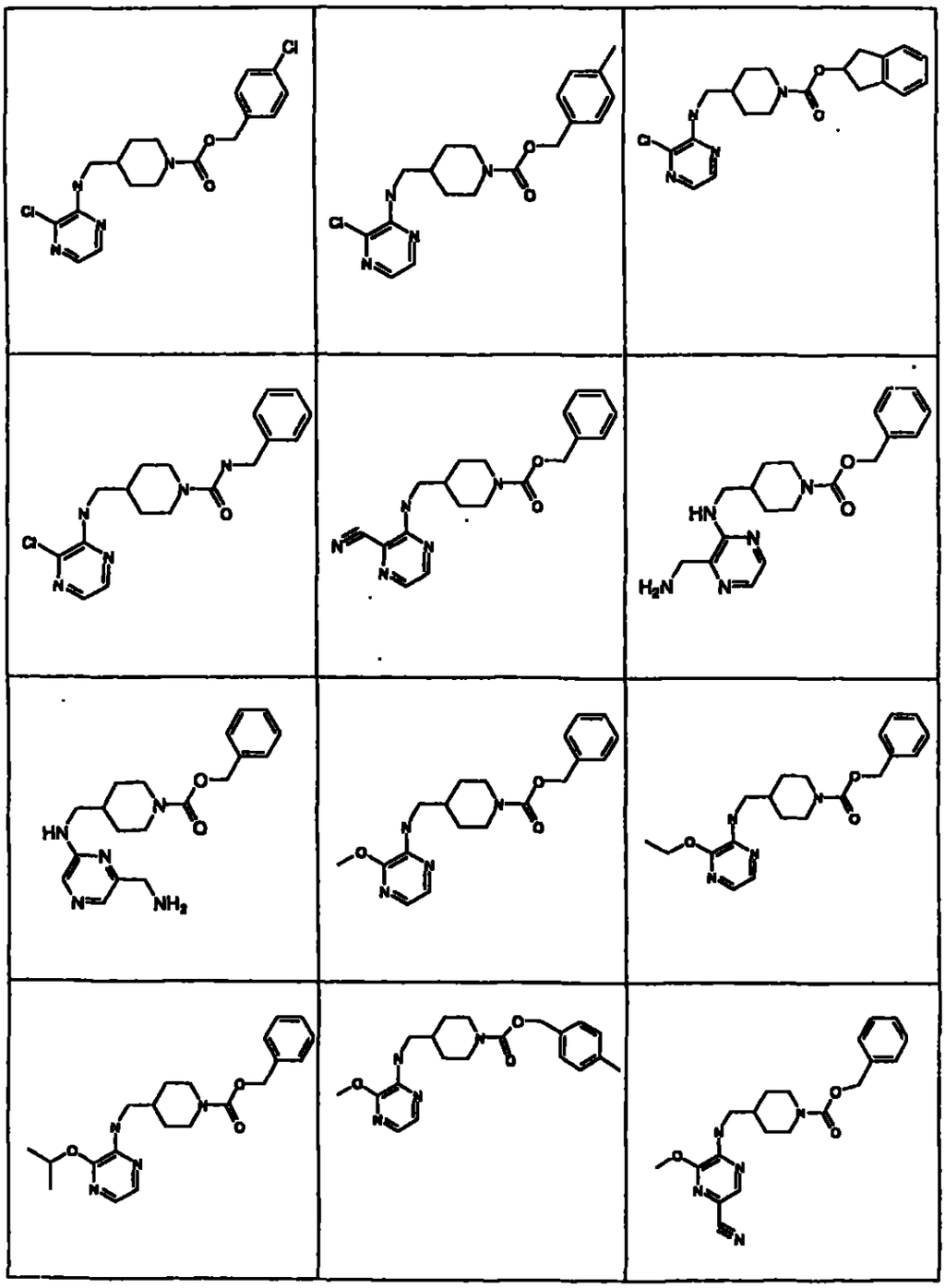
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

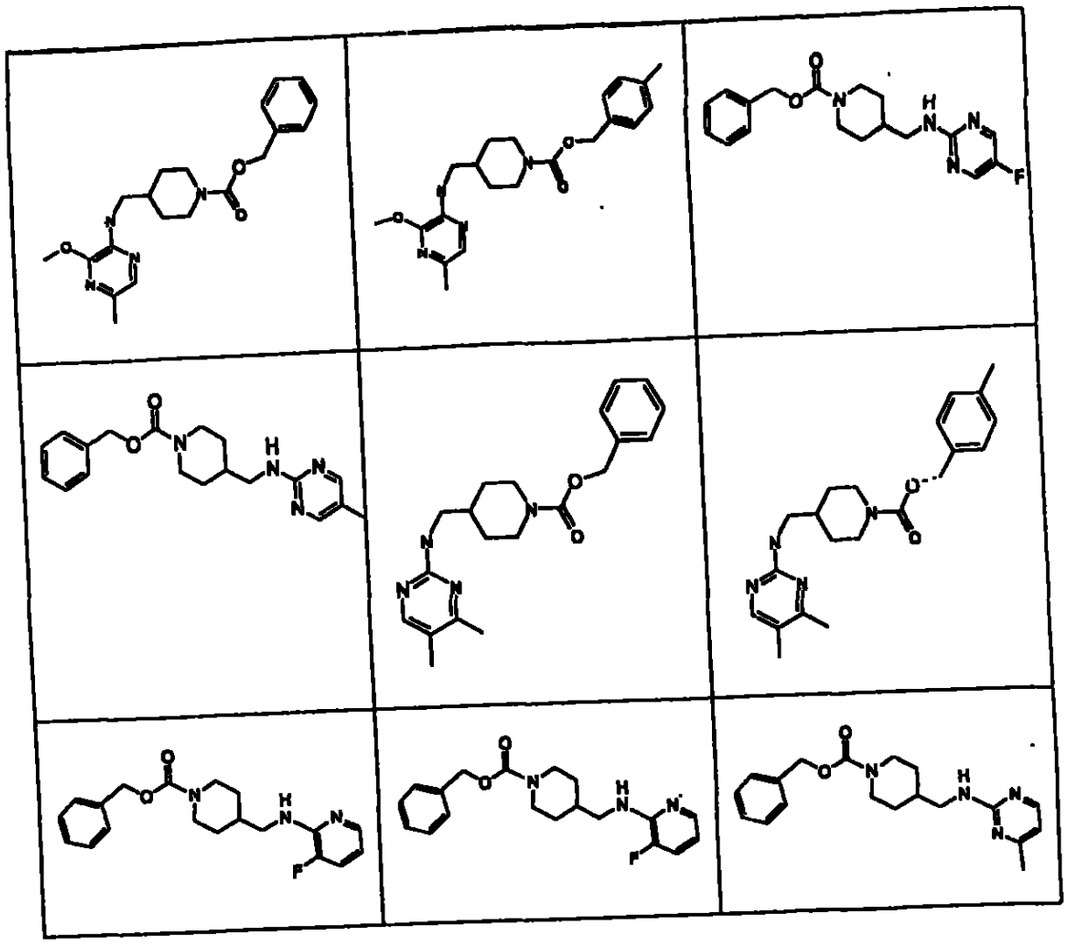
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

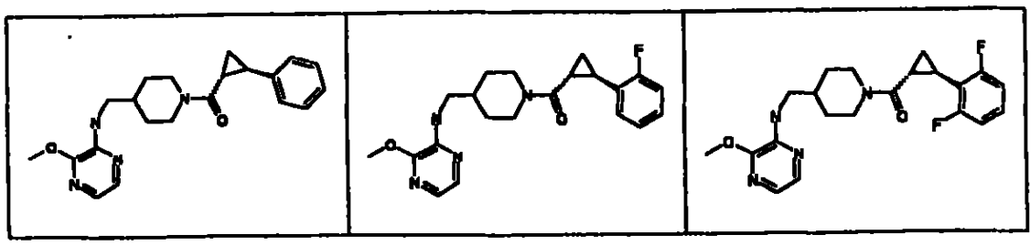
44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es

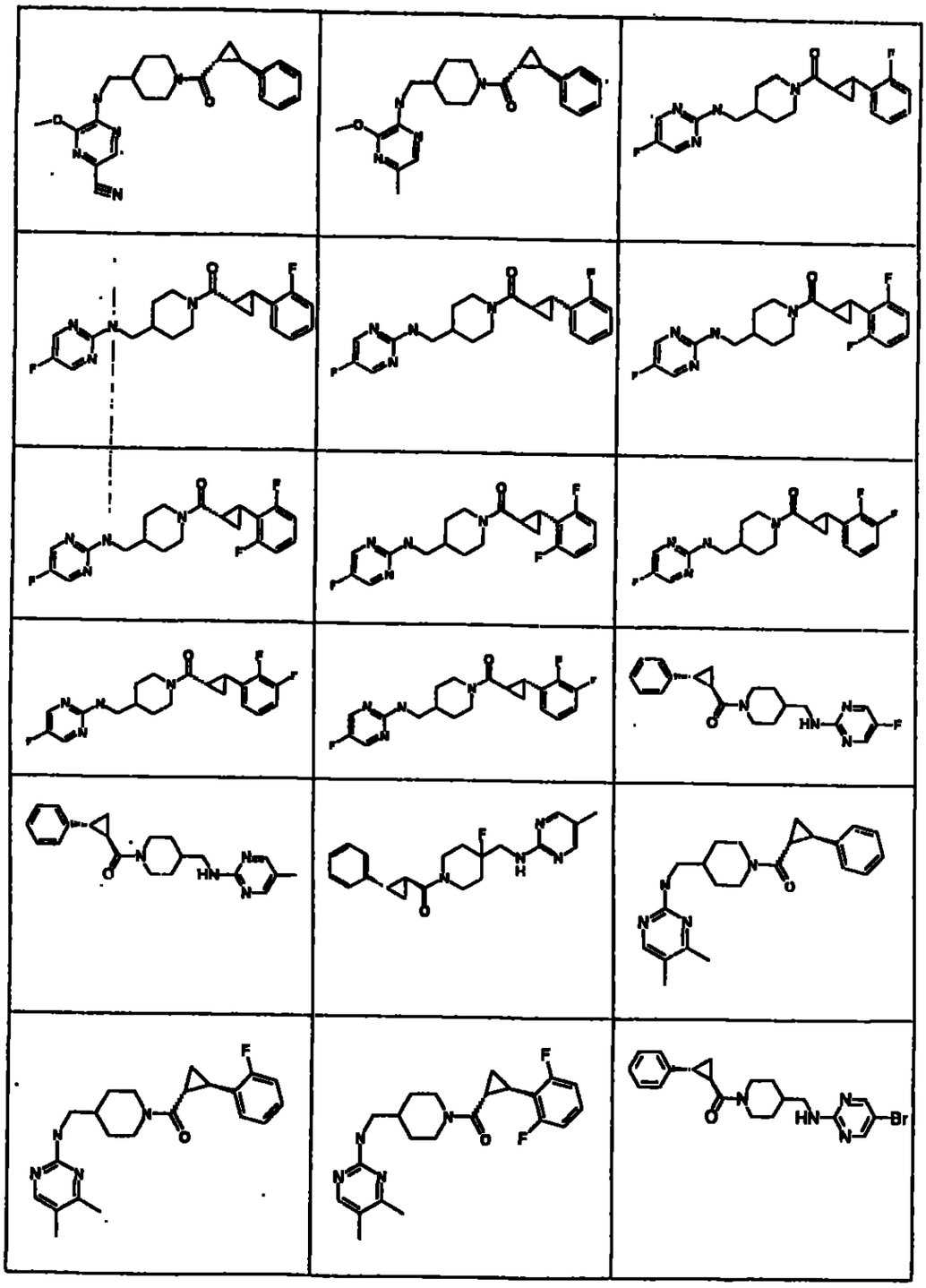


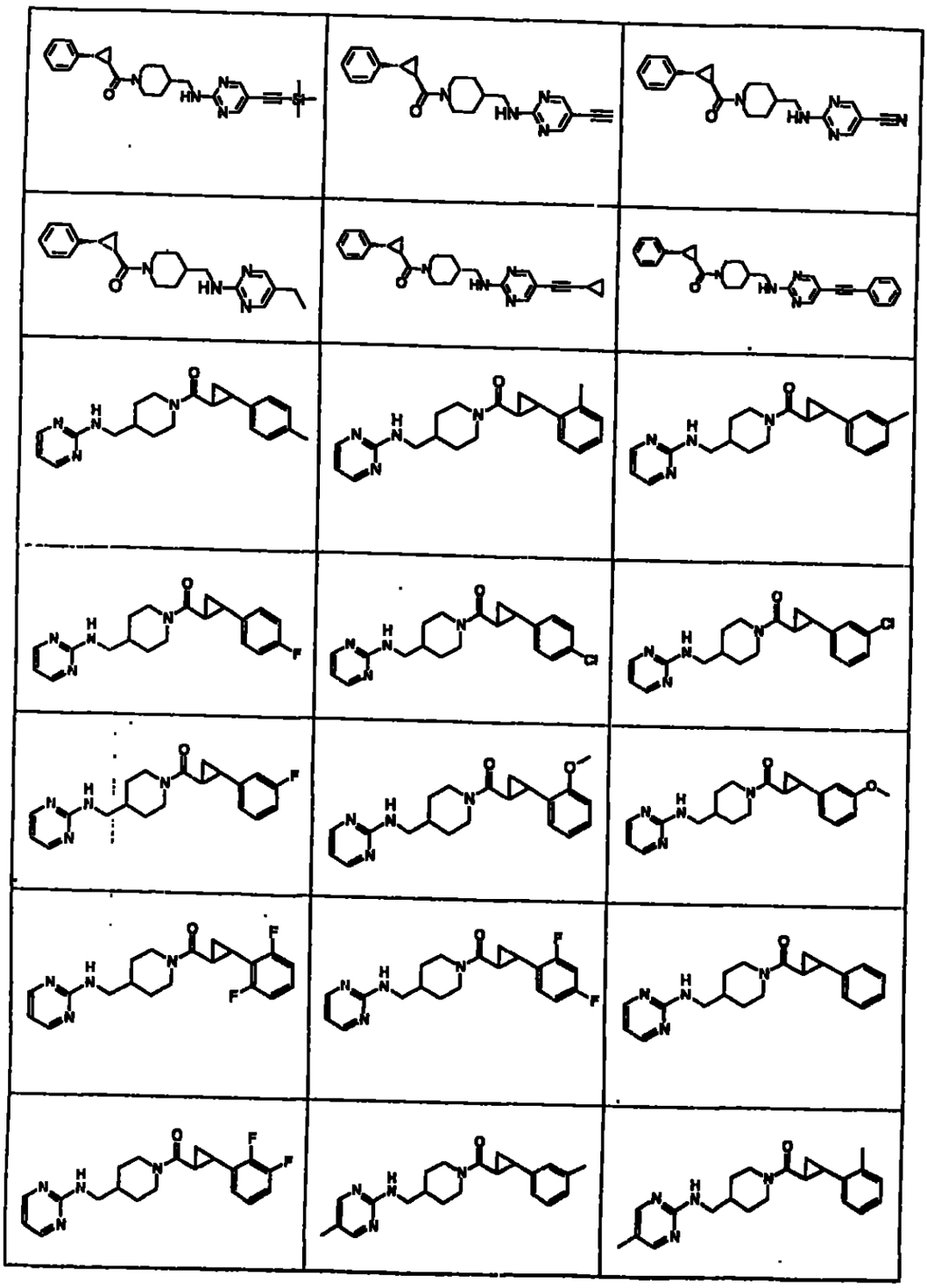


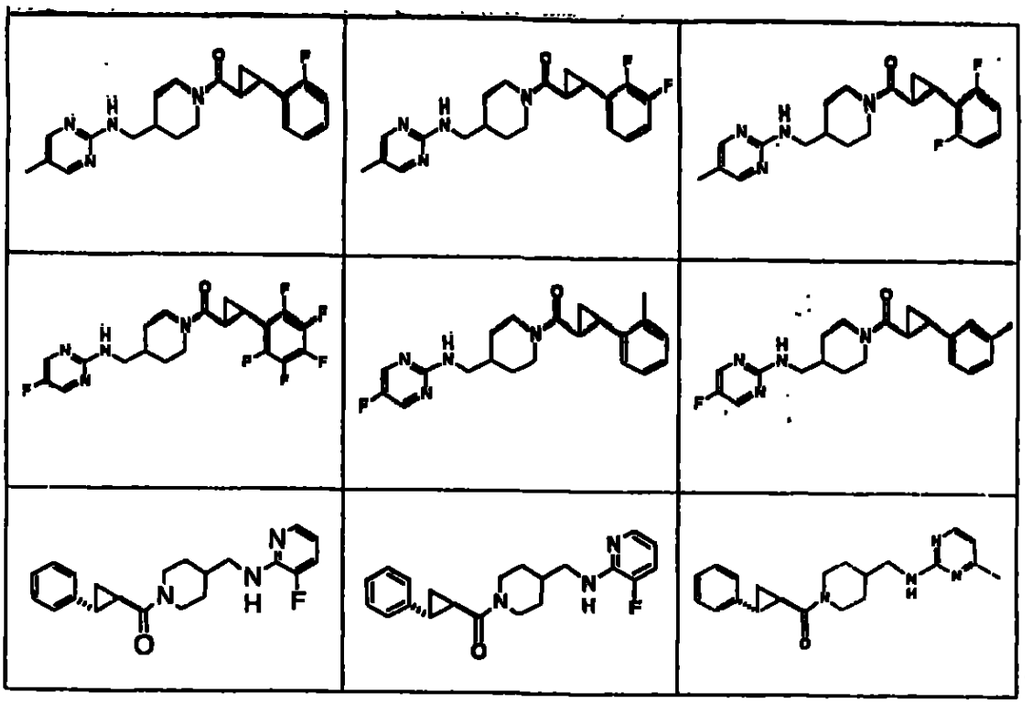
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



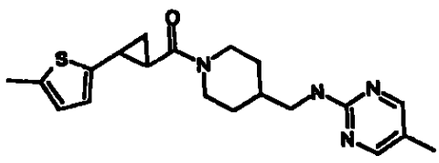






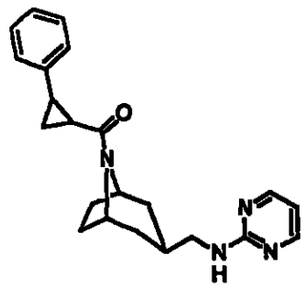
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

48. Una composición farmacéutica que comprende un portador inerte y una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

49. La composición farmacéutica según la composición de acuerdo con la reivindicación 48 útil para el tratamiento del dolor.

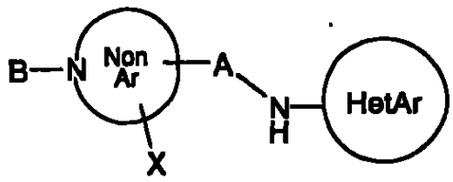
50. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, útil para el tratamiento de migraña, depresión, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson o accidente cerebrovascular.

51. Un método para el tratamiento del dolor que consiste en un paso para administrarle a quien requiera dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

52. Un método para el tratamiento de migraña, depresión, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, o enfermedad cerebro vascular que comprende un paso de administración a quien requiera de dicho tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the formula (I):



(I)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is a nonaromatic 5-7 membered ring containing 1 or 2 nitrogen ring atoms or an aza bicyclo octane ring;

HetAr is a 5 or 6 membered heteroaromatic ring containing 1-3 nitrogen ring atoms, or isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, purinyl, pteridinyl, benzimidazolyl, pyrrolopyrimidinyl, or imidazopyridinyl;

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–;

A is –C_{0-4}alkyl–;

B is aryl$(CH_2)_{0-3}$–O–C(O)–, heteroaryl$(CH_2)_{1-3}$–O–C(O)–, indanyl$(CH_2)_{0-3}$–O–C(O)–, aryl$(CH_2)_{1-3}$–C(O)–, aryl–cyclopropyl–C(O)–, heteroaryl–cyclopropyl–C(O)–, heteroaryl$(CH_2)_{1-3}$–C(O)–, aryl$(CH_2)_{1-3}$–, heteroaryl$(CH_2)_{1-3}$–, aryl$(CH_2)_{1-3}$–NH–C(O)–, aryl$(CH_2)_{1-3}$–NH–C(NCN)–, aryl$(CH_2)_{1-3}$–SO_2–, heteroaryl$(CH_2)_{1-3}$–SO_2–, wherein any of the aryl or heteroaryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro; and

X is H, OH, F, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, NH_2, or X taken with an adjacent bond is =O.

2. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is a nonaromatic 6 membered ring containing 1 nitrogen ring atom; and

B is aryl$(CH_2)_{0-3}$–O–C(O)–, wherein the aryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

3. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a 6 membered heteroaromatic ring containing 1 nitrogen ring atom;

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

4. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is an isoxazolyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

5. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a thiadiazolyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-}

4alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

6. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a 5 membered heteroaromatic ring containing 2 nitrogen ring atoms;

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

7. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is quinolinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

8. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is purinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

9. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a 6 membered heteroaromatic ring containing 2 nitrogen ring atoms;

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

10. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is thiazolyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

11. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is pteridinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

12. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is pyrrolopyrimidinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

13. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a imidazopyridinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

14. The compound according to Claim 2, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is benzimidazolyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

15. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is a nonaromatic 6 membered ring containing 1 nitrogen ring atom; and

B is aryl$(CH_2)_{1-3}$–SO_2–, wherein the aryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

16. The compound according to Claim 15, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a 6 membered heteroaromatic ring containing 2 nitrogen ring atoms;

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl),

nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

17. The compound according to Claim 15, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is quinazolinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–, –N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

18. The compound according to Claim 15, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is purinyl optionally substituted with 1 or 2 subatituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–, –N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

19. The compound according to Claim 15, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is imidazopyridinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–, –N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

20. The compound according to Claim 15, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a 6 membered heteroaromatic ring containing 1 nitrogen ring atom; and

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

21. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is a nonaromatic 5 membered ring containing 1 nitrogen ring atom; and

B is aryl$(CH_2)_{0-3}$–O–C(O)–, wherein the aryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

22. The compound according to Claim 21, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a 6 membered heteroaromatic ring containing 2 nitrogen ring atoms;

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

23. The compound according to Claim 21, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is pteridinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

24. The compound according to Claim 21, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is purinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

25. The compound according to Claim 21, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is benzimidazolyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

26. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is an aza bicyclo octane ring; and

B is aryl$(CH_2)_{0-3}$–O–C(O)–, wherein the aryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

27. The compound according to Claim 26, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a 6 membered heteroaromatic ring containing 1 nitrogen ring atom; and

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

28. The compound according to Claim 26, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is purinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

29. The compound according to Claim 26, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is a 6 membered heteroaromatic ring containing 2 nitrogen ring atom; and

HetAr is optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)HNCH_2–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

30. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is an aza bicyclo octane ring; and

B is aryl$(CH_2)_{1-3}$–SO_2–, wherein the aryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

31. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is a nonaromatic 6 membered ring containing 1 nitrogen ring atom; and

B is heteroaryl$(CH_2)_{1-3}$–C(O)–, wherein the heteroaryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

32. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is a nonaromatic 6 membered ring containing 1 nitrogen ring atom; and

B is aryl$(CH_2)_{1-3}$–C(O)–, wherein the aryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

33. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is a nonaromatic 6 membered ring containing 1 nitrogen ring atom; and

B is aryl–cyclopropyl–C(O)–, wherein the aryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

34. The compound according to Claim 33, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is pyridyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–, –N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

35. The compound according to Claim 33, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is pyrazinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–, –N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

36. The compound according to Claim 33, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is pyridazinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

37. The compound according to Claim 33, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

HetAr is pyrimidinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methylsulfanyl, cyclopropylethynyl–, phenylethynyl–, heteroarylethynyl–,–N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl), nitro, (C_{1-2}alkyl)(C_{1-2}alkyl)NCH_2–, (C_{1-2}alkyl)$HNCH_2$–, $Si(CH_3)_3$–C–, or $NH_2C(O)$–.

38. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

NonAr is a nonaromatic 6 membered ring containing 1 nitrogen ring atom; and

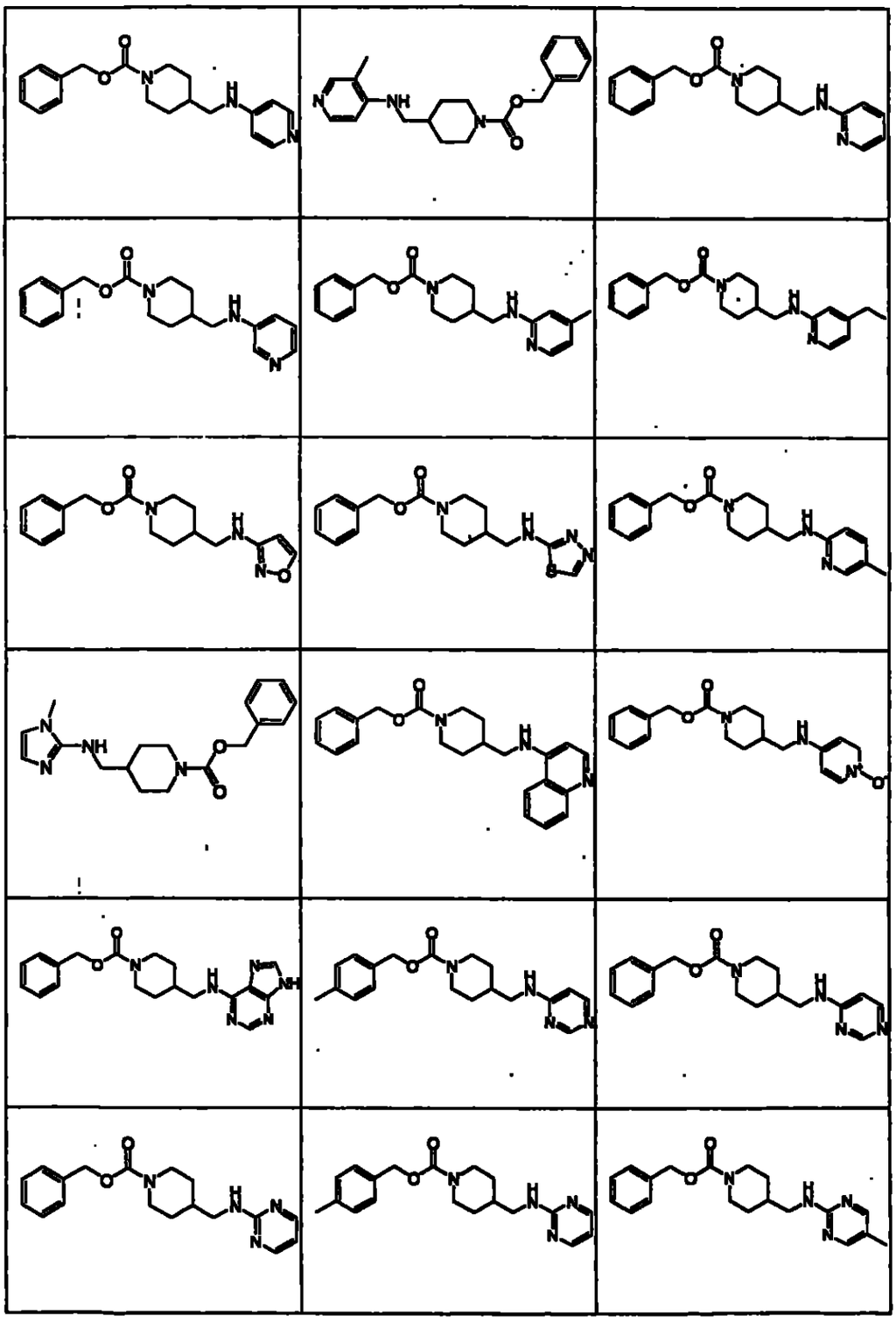
B is heteroaryl$(CH_2)_{1-3}$–O–C(O)–, wherein the heteroaryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro;.

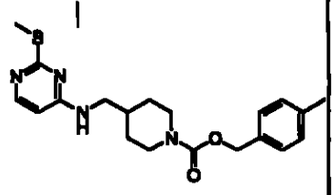
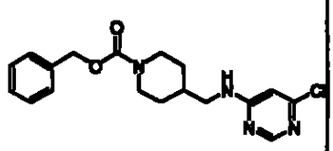
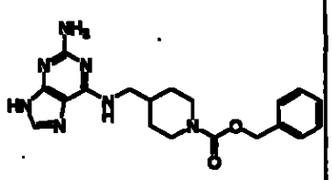
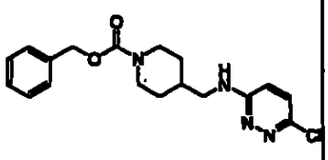
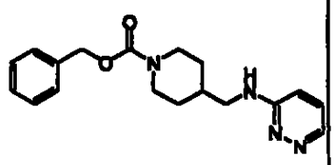
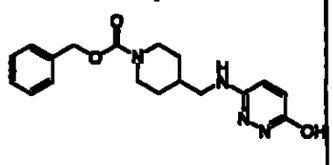
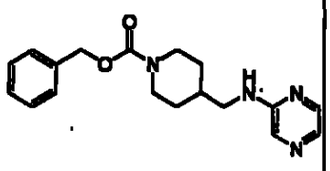
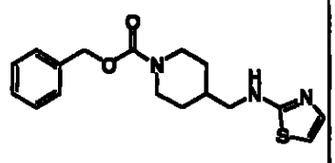
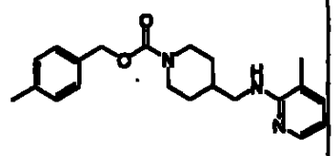
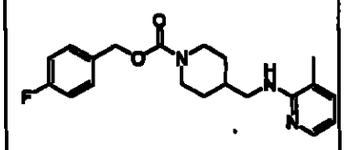
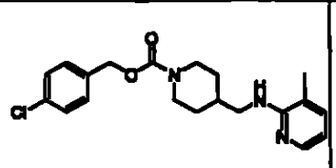
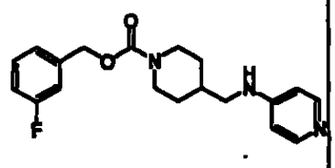
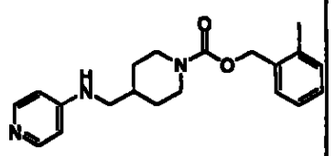
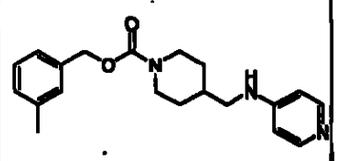
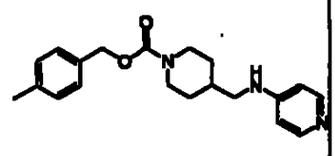
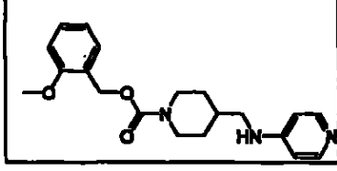
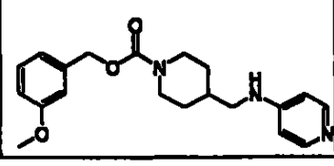
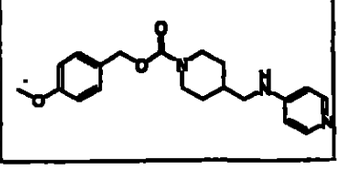
39. The compound according to Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

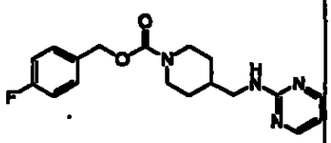
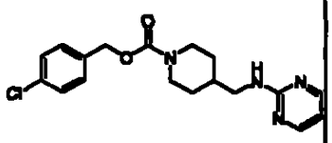
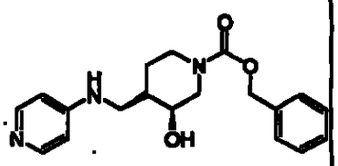
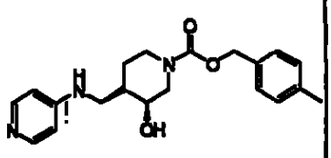
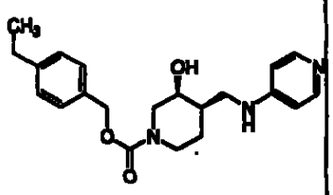
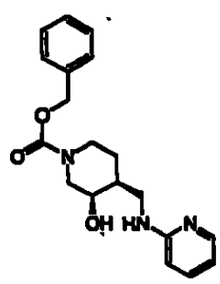
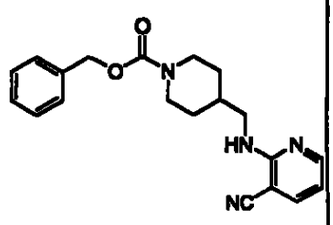
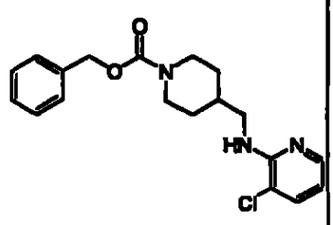
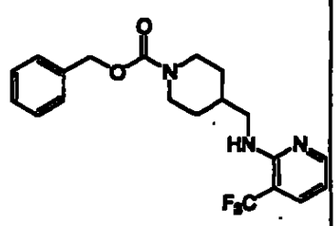
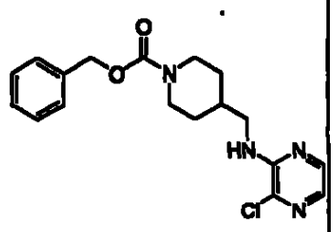
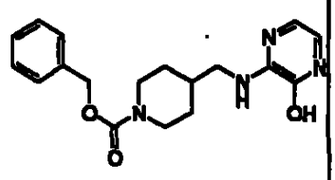
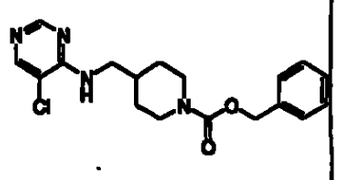
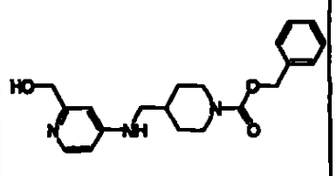
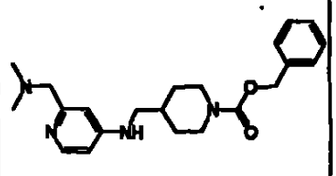
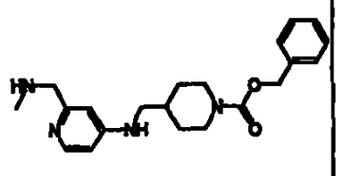
NonAr is a nonaromatic 6 membered ring containing 1 nitrogen ring atom; and

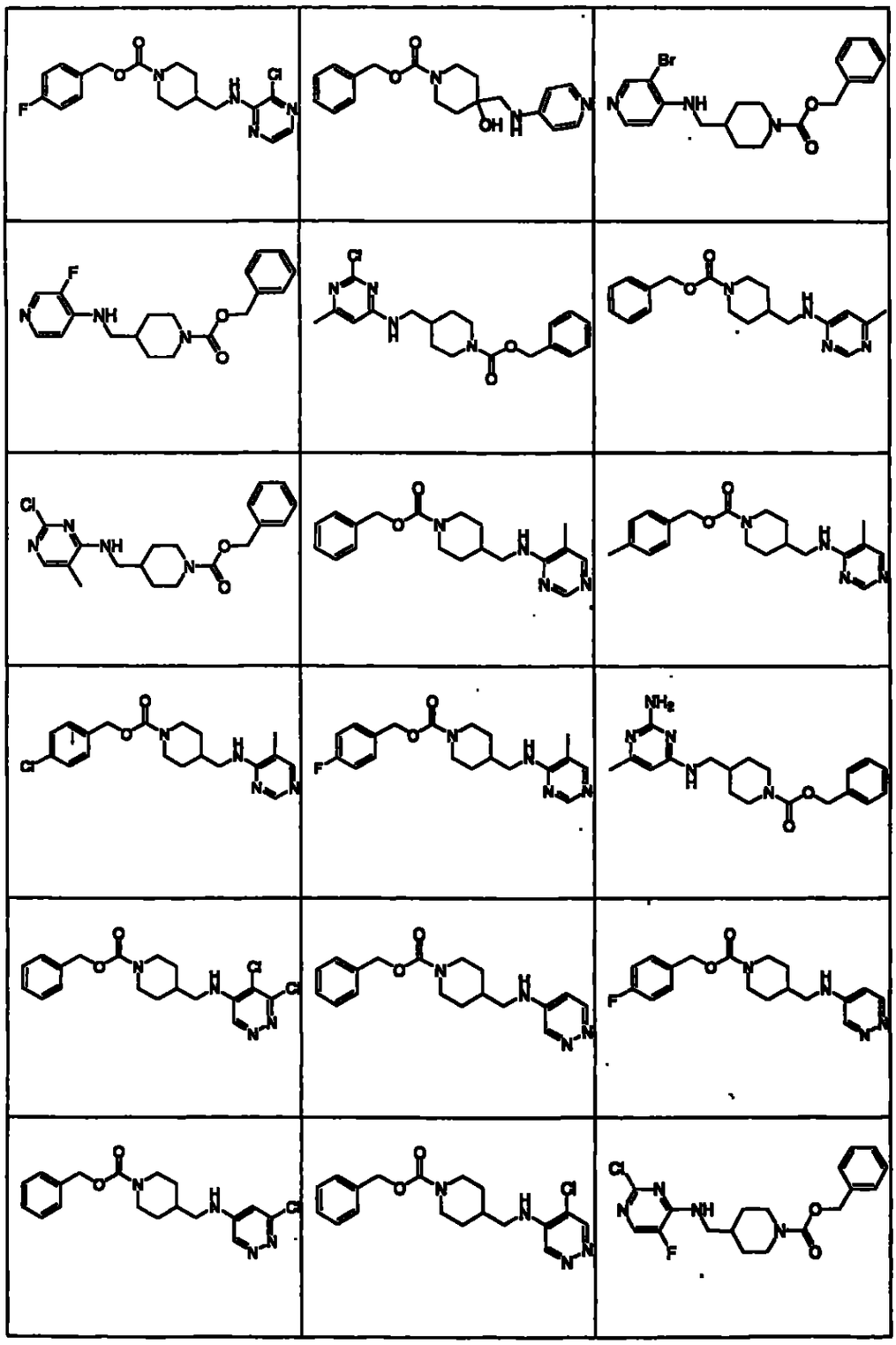
B is aryl$(CH_2)_{1-3}$–NH–C(NCN)–, wherein the aryl is optionally substituted by 1-5 substitutents, each substituent independently is C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, trifluoromethyl, bromo, fluoro, or chloro.

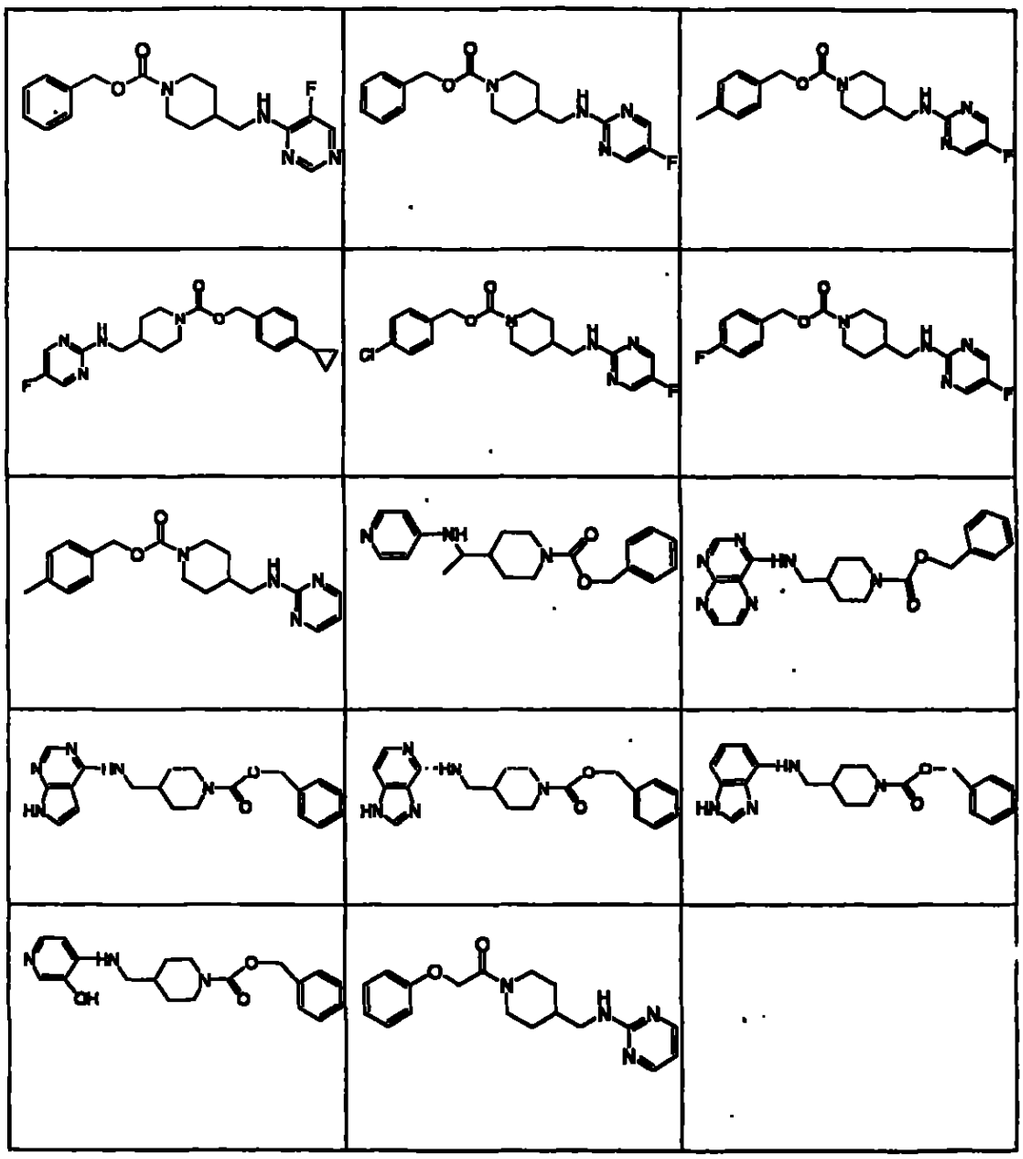
40. The compound according to Claim 1, wherein said compound is



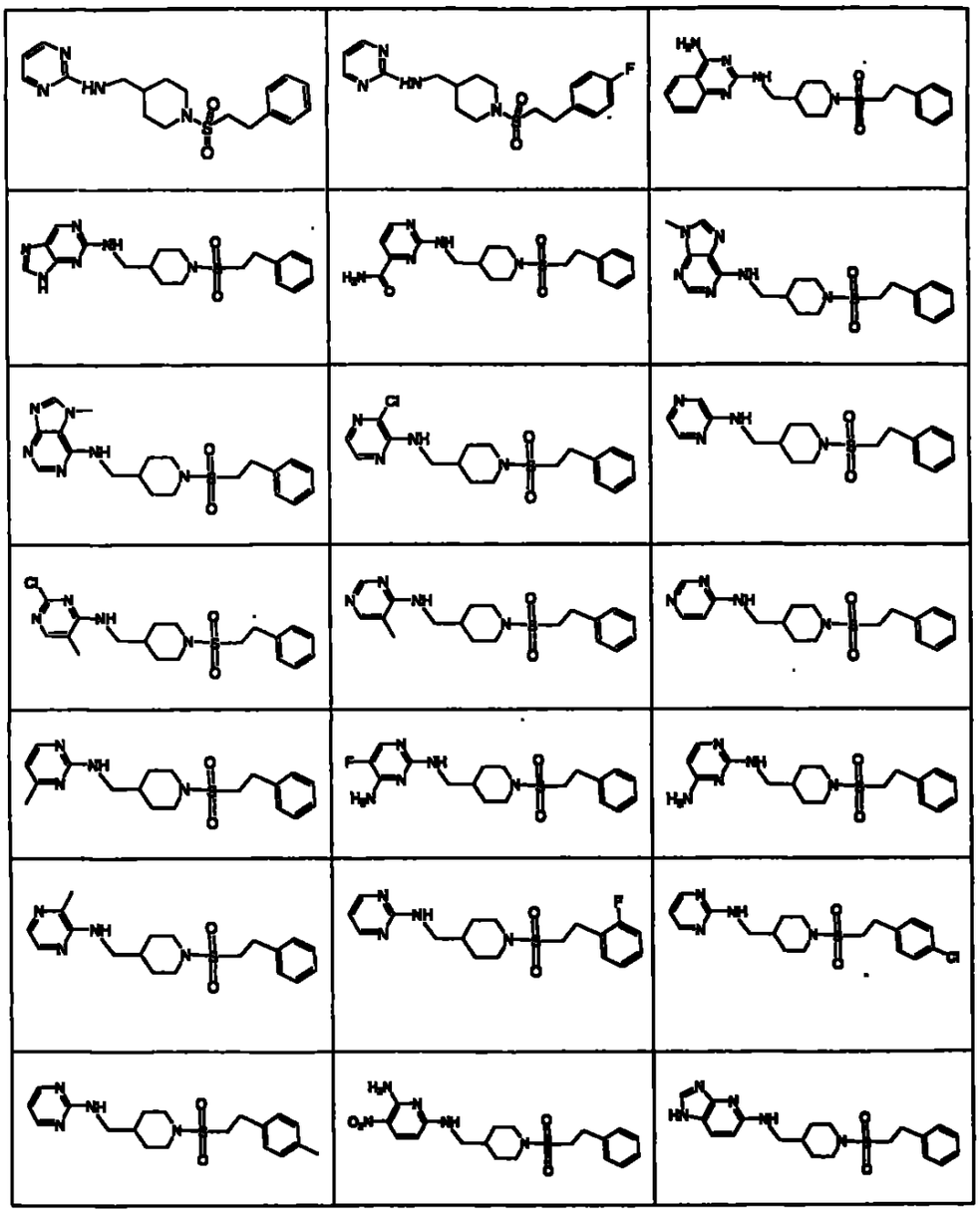
		
		
		
		
		





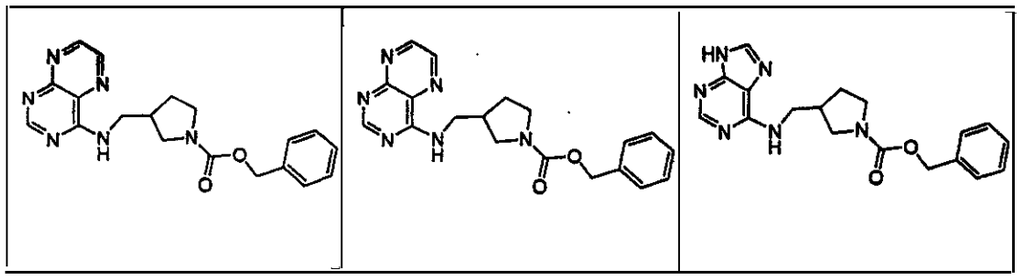
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

41. The compound according to Claim 1, wherein said compound is



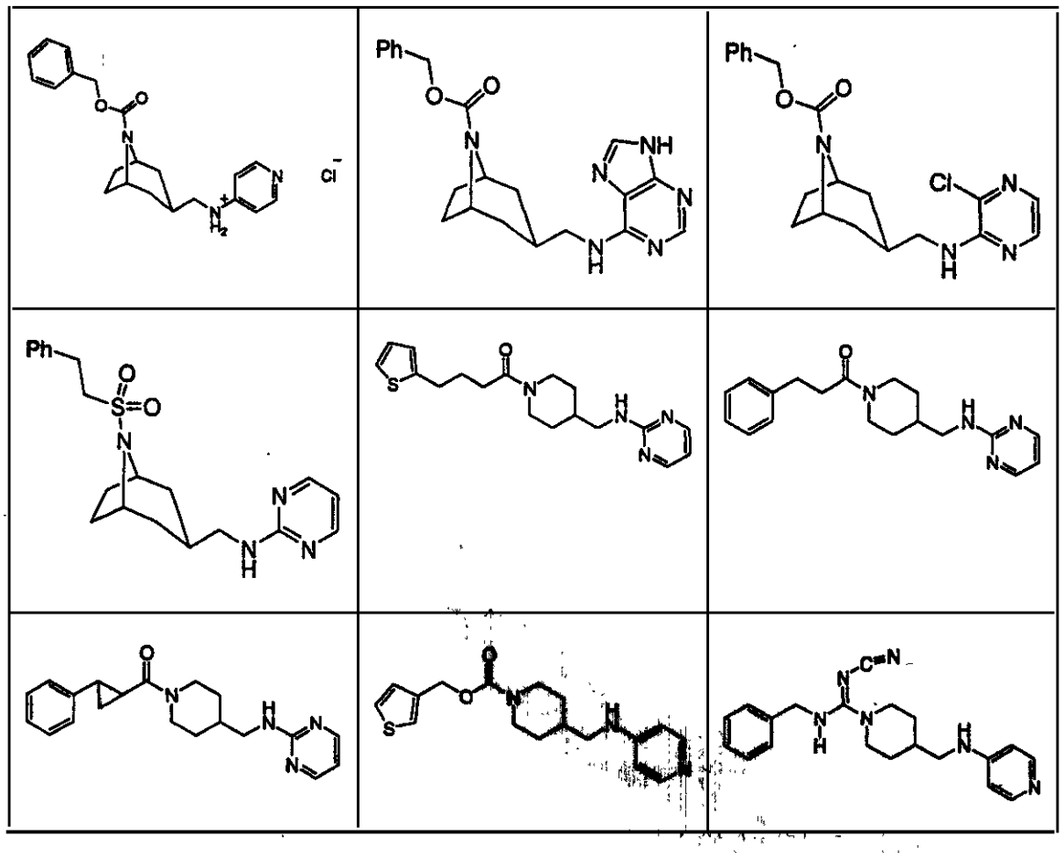
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

42. The compound according to Claim 1, wherein said compound is



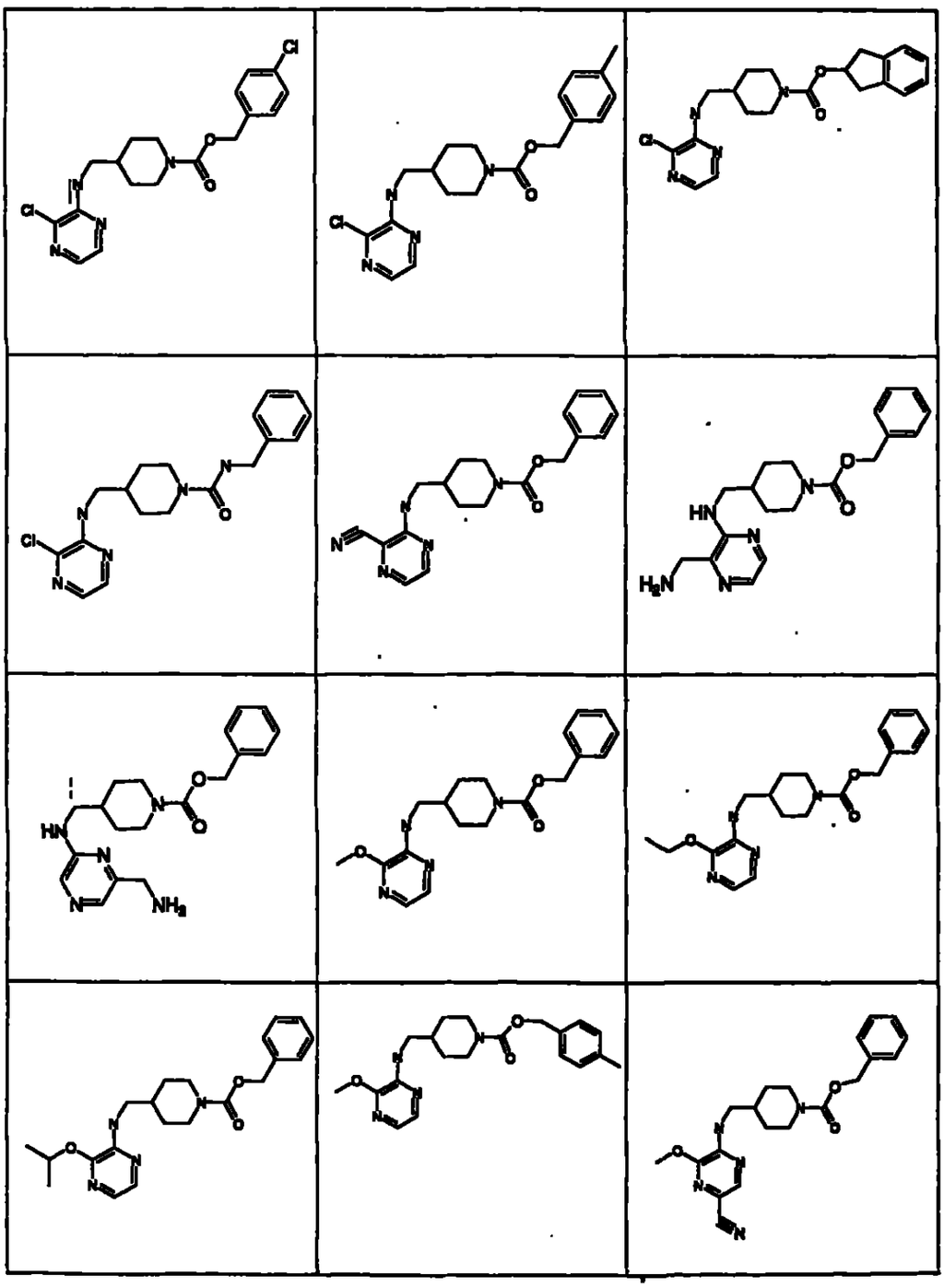
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

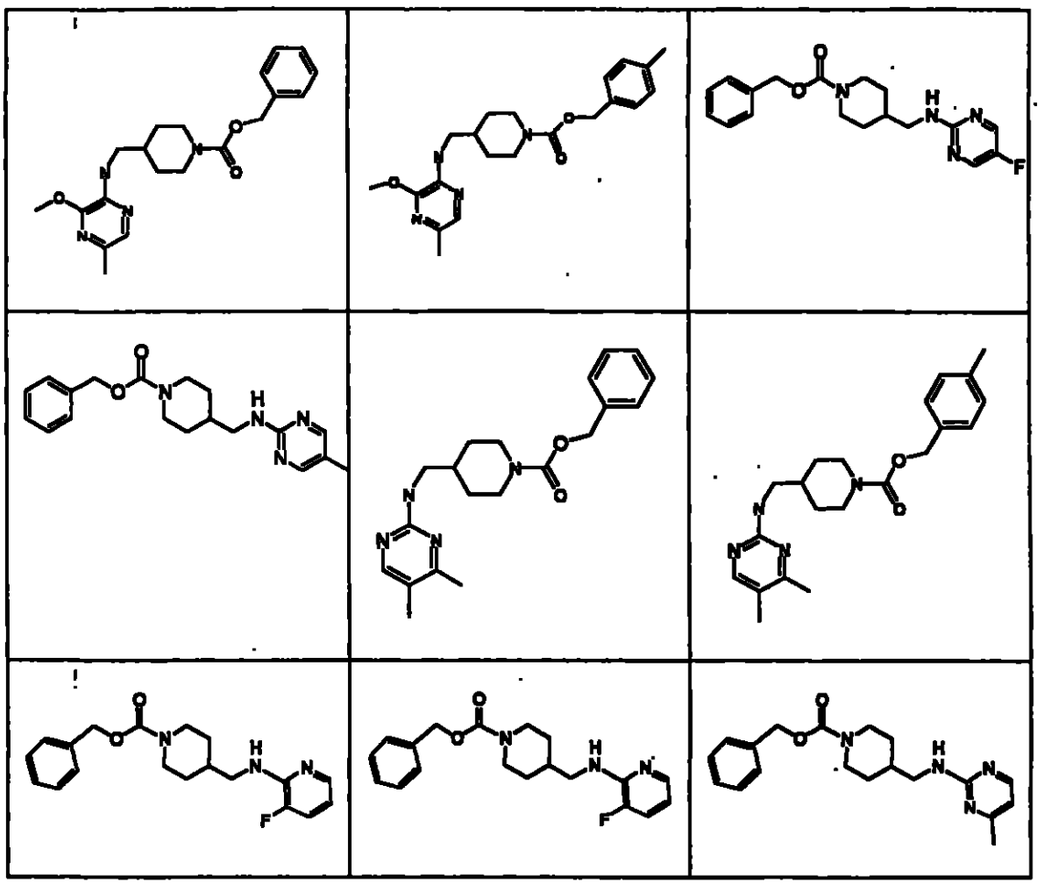
43. The compound according to Claim 1, wherein said compound is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

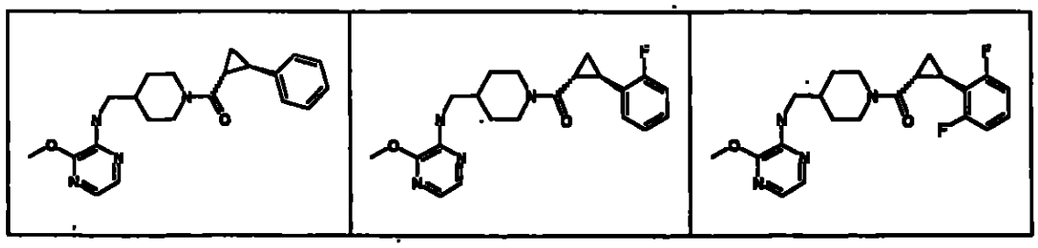
44. The compound according to Claim 1, wherein said compound is

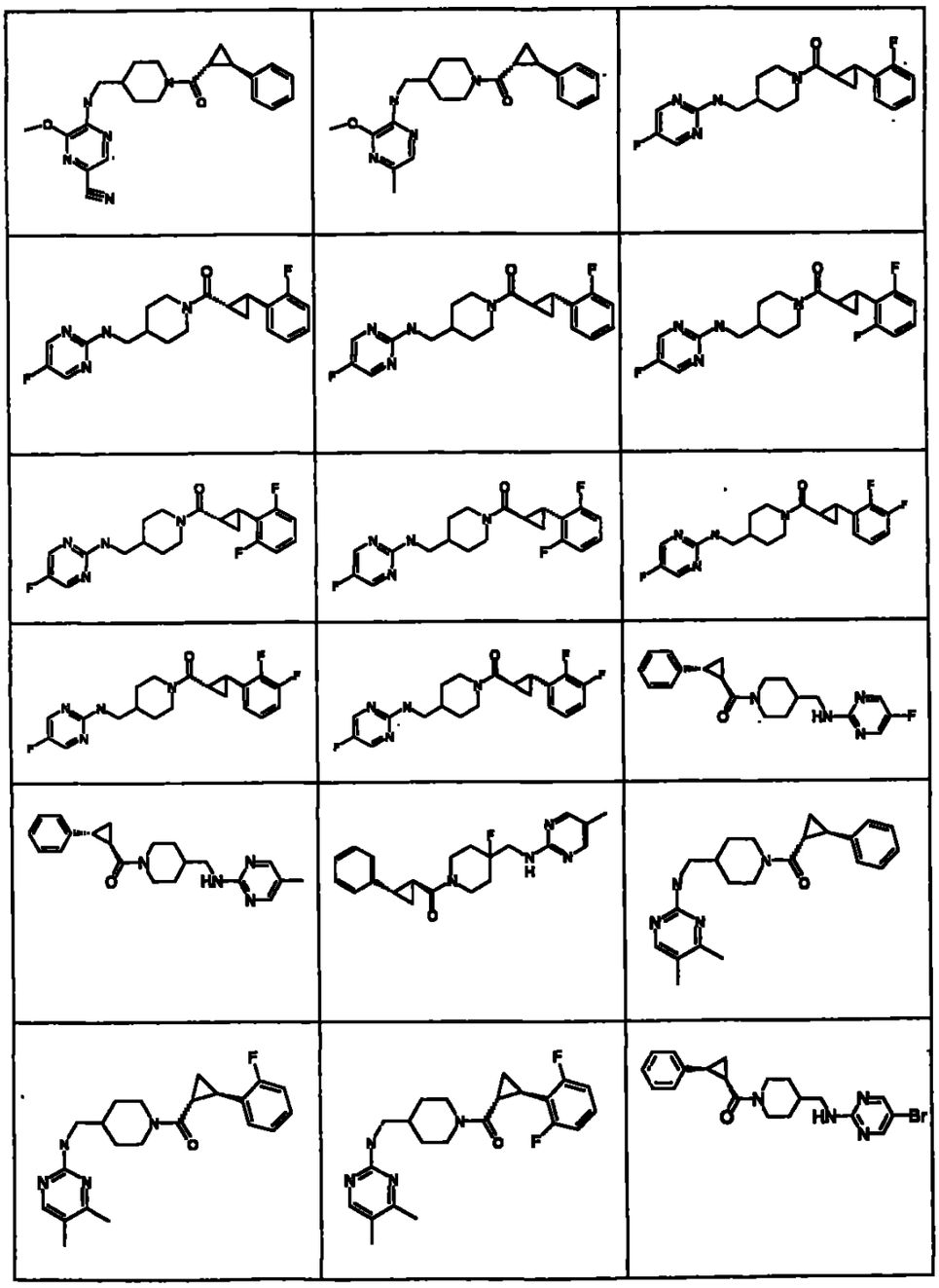


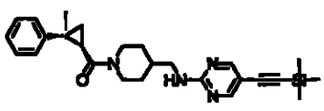
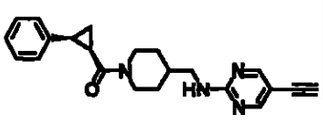
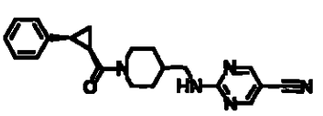
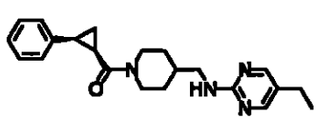
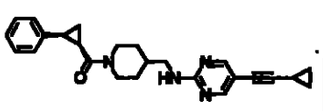
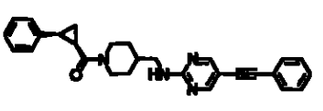
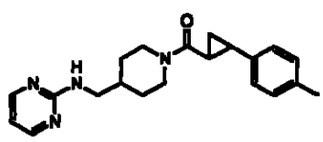
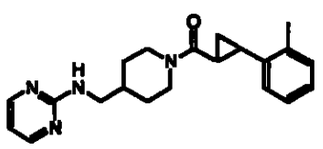
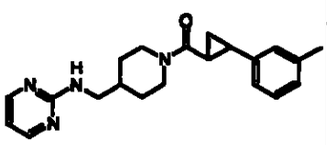
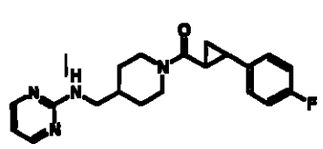
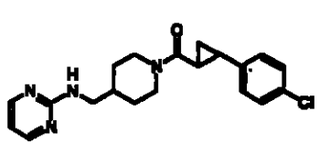
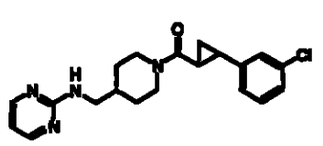
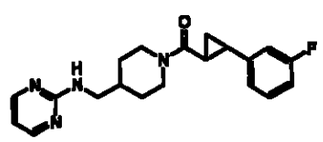
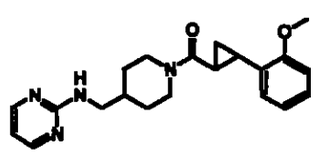
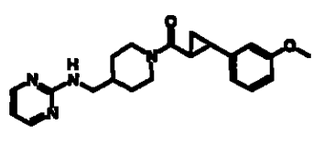
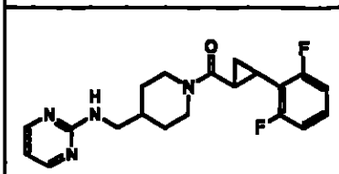
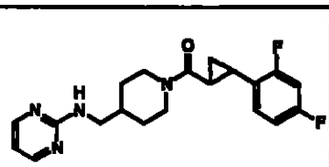
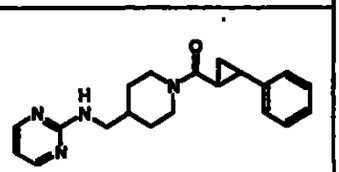
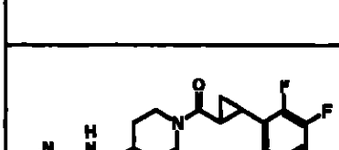
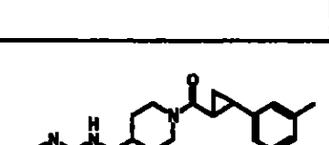
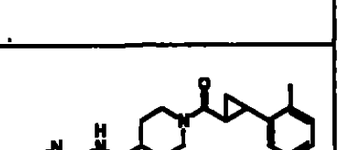
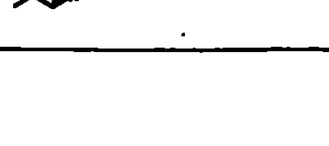


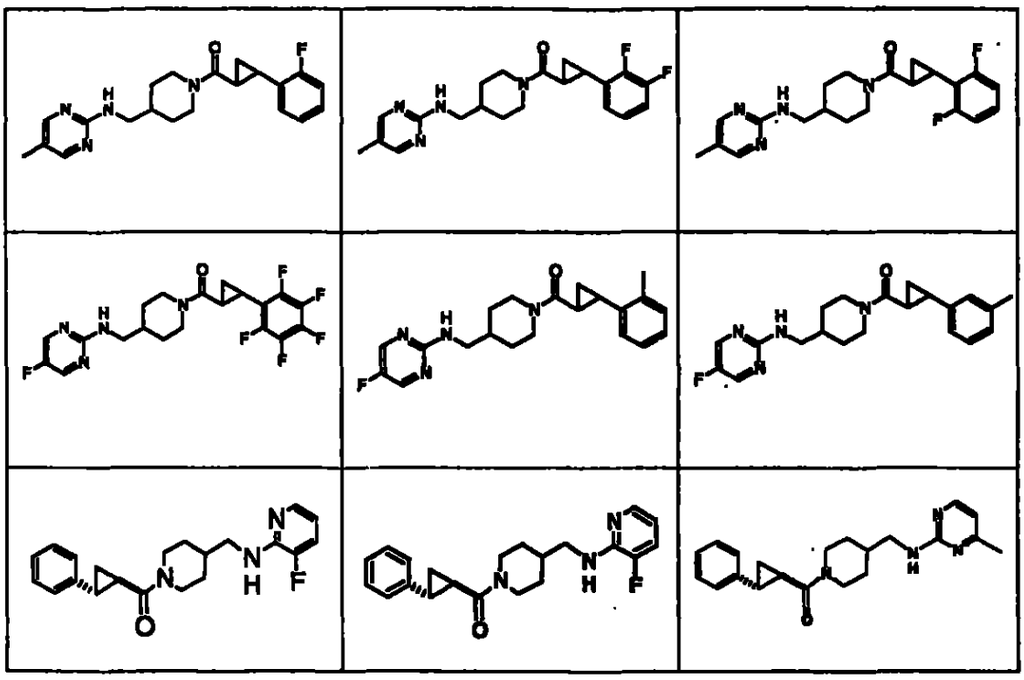
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

45. The compound according to Claim 1, wherein said compound is



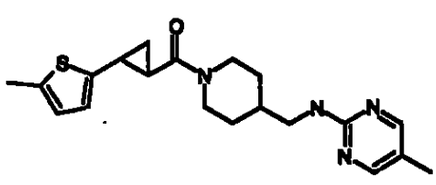




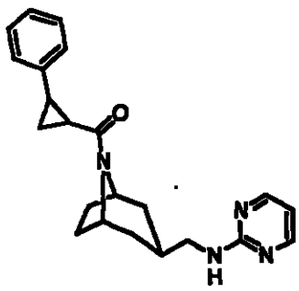
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

46. The compound according to Claim 1, wherein said compound is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

47. The compound according to Claim 1, wherein said compound is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

48. A pharmaceutical composition comprising an inert carrier and an effective amount of a compound according to claim 1.

49. The pharmaceutical composition according to claim 48 useful for the treatment of pain.

50. The pharmaceutical composition according to claim 48 useful for the treatment of migraine, depression, anxiety, schizophrenia, Parkinson's disease, or stroke.

51. A method of treating pain comprising a step of administering to one in need of such treatment an effective amount of a compound according to claim 1.

52. A method of treating migraine, depression, anxiety, schizophrenia, Parkinson's disease, or stroke comprising a step of administering to one in need of such treatment an effective amount of a compound according to claim 1.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

(Reporte Racionalizado de acuerdo con la Noticia del Presidente de la EPO publicado en el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 20832Y	**PARA FUTURAS ACCIONES**	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/05226	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/02/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23/02/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12		
Solicitante MERCK & CO., INC. et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este **REPORTE** consta de un total de 2 hojas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de ___ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ - Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 10/09/2002	Fecha de terminación de este reporte 02/01/2003
Nombre y dirección de correo de la IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

I. Bases del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención según lo definido en por lo menos algunas de las reivindicaciones no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (ver el reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las referencias correspondientes de la reivindicación).

SMC MID

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PAT REG. COORD.
DOCKET
ATTORNEY SMC MID
MAINTANANCE
CASE REFERENCE CLERK
OTHER

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference: PCT 20832Y	Date of mailing (day/month/year): 08/01/2003
	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US 02/05226	20/02/2002	23/02/2001

Applicant

MERCK & CO., INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

DOCKETED

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	GABRIELE BRUWIER AIMALE MURILLO J Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473

78
75

PATENT C OPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
PCT 20832Y		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 02/ 05226	20/02/2002	23/02/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D401/12		
Applicant		
MERCK & CO., INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 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	Date of completion of this report
10/09/2002	02/01/2003
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see International search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos representados por la fórmula (I): (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son efectivos como antagonistas de NMDA/NR2B útiles para aliviar el dolor.

TITULO DEL INVENTO

NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B

Esta Solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente U.S. No. 60/271,100 presentada en febrero 23 de 2001.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Campo del Invento

Este invento se relaciona con los compuestos nonarilhéterocíclicos N-substituidos. En particular, este invento se relaciona con los compuestos nonarilhéterocíclicos N-substituidos que son eficaces como antagonistas NMDA NR2B útiles para el alivio del dolor.

Los **lones** como el glutamato desempeñan un papel clave en los procesos relacionados con el dolor crónico y con la neurotoxicidad asociada al dolor, primariamente actuando a través de los receptores del aspartato N-metil-D ("NMDA"). De esta forma, la inhibición de dicha acción, al emplear los antagonistas del canal del ión, particularmente los antagonistas del NMDA, pueden ser beneficiosos para el tratamiento y control del dolor.

Los antagonistas conocidos del NMDA son entre otros la quetamina, dextromofan, y el ácido 3-(2-carboxipiperazin-4-il)-propil-1-fosfónico ("CPP"). Aunque estos compuestos han sido reportados (J.D. Kristensen, et al., *Pain*, 51:249-253 (1992); P. K. Eide, et al., *Pain*, 61:221-228 (1995); D. J. Knox, et al., *Anaesth. Intensive Care* 23:620-622 (1995); y M. B. Max, et al., *Clin. Neuropharmacol.* 18:360-368 (1995)) para producir el alivio sintomático de una serie de neuropatías incluyendo neuralgia posterpética, dolor central causado por accidente de médula espinal, y dolor de miembro fantasma, el uso diseminado de estos compuestos está contraindicado por sus efectos colaterales no deseables. Estos efectos en dosis analgésicas incluyen los efectos psicotomiméticos como la pesadez y sueño,

cefalea, alucinaciones, disforia y perturbaciones de la función cognitiva y motora. Adicionalmente, las alucinaciones, sedaciones y ataxias más severas son producidas con dosis que son tan solo ligeramente superiores a las dosis analgésicas. Así las cosas, podría ser deseable proporcionar antagonistas novedosos NMDA que no presenten esos efectos colaterales no deseables o que produzcan efectos colaterales menores y/o más leves.

Los receptores NMDA son conjuntos héteroméricos de subunidades, de las cuales dos familias de subunidades mayores que se designan como NR1 y NR2 se han clonado. Sin atarse a la teoría, se considera en términos generales que los diversos receptores funcionales de NMDA en el sistema nervioso central de los mamíferos ("SNC") se forman únicamente mediante combinaciones de las subunidades de NR1 y NR2; que respectivamente expresan los sitios de reconocimiento de la glicina y el glutamato. La familia de la subunidad NR2 está a su vez dividida en cuatro tipos de subunidades individuales: NR2A, NR2B, NR2C y NR2D. T. Ishii, et al., J. Biol.. Chem., 268:2836-2843 (1993 y D. J. Laurie et al., Mol. Brain Res., 51: 23-32 (1997) describen la forma como las distintas combinaciones resultantes producen una serie de receptores NMDA que difieren en cuanto a sus propiedades fisiológicas y farmacológicas como son las propiedades de activación periódica de iones, sensibilidad al magnesio, perfil farmacológico y distribución anatómica.

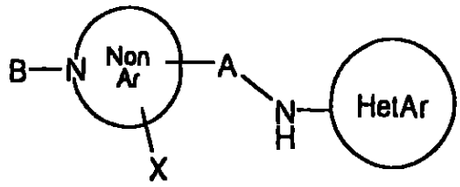
Por EJEMPLO, si bien el NR1 se encuentra en todo el cerebro, las subunidades de NR2 se distribuyen de una manera diferencial. En particular, se considera que el mapa de distribución para el NR2B disminuye la probabilidad de los efectos colaterales produciendo a la vez un alivio del dolor. Por EJEMPLO, S. Boyce, et al., *Neuropharmacology*, 38: 611-623 (1999) describe el efecto de los antagonistas selectivos NMDA NR2B sobre el dolor con efectos colaterales reducidos. De esta manera, seria deseable proporcionar antagonistas novedosos NMDA que se enfoquen directamente en el receptor NR2B.

La Patente U.S. No. 6,020,347 y la Publicación Internacional de Patente WO99/25685 describe derivados de la carboxamida 4-substituidos-4-piperidina que son antagonistas de VLA-4 ("Antígeno Muy Retardado-4"). La Publicación Internacional de Patentes WO 01/00207 describe compuestos substituidos de pirimidina que son inhibidores de las quinazas de la tirosina. La Publicación Internacional de Patente WO 00/61551 describe los compuestos de oxopirimidinealcanoato que son ligandos del receptor de integrina. La Publicación Internacional de Patente EP 604800 describe los compuestos carboxialquil-fenil aminocarbonil-fenil-piperidina que son inhibidores de la agregación de las plaquetas en la sangre. La Publicación Internacional de Patente EP 611660 describe bencimidazoles, xantinas y análogos como inhibidores de agregación tisular. La Publicación Internacional de Patente EP 771799 y la Patente U. S. No. 5,861,396 describe los derivados purin-6-ona para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y urogenitales. La Publicación Internacional de Patente WO94/21615 describe los compuestos de bencimidazol-piperidina que se utilizan como antagonistas de la dopamina D4. La Patente Alemana No. DE4241632 describe los derivados del fenil o ácido ciclohexil-carboxílico que inhibe la agregación celular.

Los compuestos del fenol descritos como antagonistas de NMDA se describen en las Patentes U.S. Nos. 5,306,723 y 5,436,255 y en la Publicaciones Internacionales de Patentes WO91/17156, WO92/19502, WO93/02052, WO96/37226 y EP 441506. La bencil piperidina substituida por fenoles o imidazoles se describen en Z.-L. Zhou, et al., J. *Medical Chemistry*, 42: 2993-3000 (1999); T. F. Gregory, et al., Poster # 94, 218 avo National Meeting American Chemical Society, New Orleáns, Lousiana, Agosto 22-26, 1999. Otros compuestos selectivos NMDA NR2B se describen en la Publicación Europea de Patentes EP 787493 y J. N. C. Kew et al., *British J. Pharmacol.*, 123: 463 (1998). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de antagonistas novedosos NMDA que se enfoquen en el receptor NR2B.

RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento se relaciona con los compuestos nonarilheterocíclicos N-substituidos representados por la Fórmula (I):

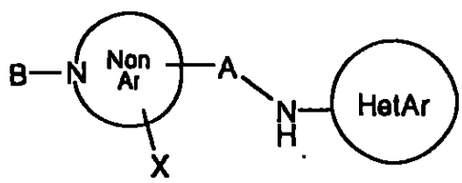


(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables. El presente invento también forma composiciones farmacéuticas que utilizan los compuestos. Por otra parte, este invento incluye métodos novedosos para tratar el dolor utilizando los compuestos mencionados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I):



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5-7 miembros que contienen 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo o un anillo aza biciclo octano;

HetAr es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contienen 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr se sustituye opcionalmente por 1 o 2 substitutos, cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil,

feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil;

B es $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, héteroaril$(CH_2)_{1-3}$-O-C(O)-, indanil $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, aril-ciclopropil-C(O)-, héteroaril-ciclopropil-C(O)-, héteroaril$(CH_2)_{1-3}$-C(O), aril$(CH_2)_{1-3}$-, héteroaril$(CH_2)_{1-3}$-aril$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(O)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(NCN)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, héteroaril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde cualquiera de los arilos o héteroarilos se sustituyen opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto es independientemente C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X se toma con un enlace adyacente que es = O.

En un primer aspecto los compuestos de este invento se representan por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr se sustituye opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto es independientemente C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con el enlace adyacente es = O.

En una presentación de este primer aspecto, los compuestos del invento se representan por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillos no aromático de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr se sustituye opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada uno es independientemente C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con el enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este primer aspecto, los compuestos de este invento se representan por la Fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillos no aromático de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un isoxazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil)

$(C_{1-2}alquil)NCH_2$-, $(C_{1-2}alquil)HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es $-C_{0-4}Alquil$-;

B es $aril(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquiil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con el enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este primer aspecto, los compuestos de este invento se representan por la Fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un tiadiazolilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, $N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil)$, nitro, $(C_{1-2}alquil)(C_{1-2}alquil)NCH_2$-, $(C_{1-2}alquil)HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es $-C_{0-4}Alquil$-;

B es $aril(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con el enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este primer aspecto, los compuestos de este invento se representan por la Fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un sustituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con el enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este primer aspecto, los compuestos de este invento están representados por medio de la Fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un quinolinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alkoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación más de este primer aspecto, los compuestos del invento se representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un purinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es -C_{0-4}Alquil-;

B es aril $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este primer aspecto, los compuestos del invento se representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es opcionalmente substituido por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es -C_{0-4}Alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es opcionalmente substituido por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación este primer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un tiazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxl, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación más de este primer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un pteridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil,

hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este primer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un pirrolopirimidinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este primer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de

nitrógeno en el anillo;

HetAr es un imidazopiridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este primer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un bencimidazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un segundo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillos héteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil; HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En una presentación de este segundo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo,

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-}

$_2$alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril $(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del segundo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un quinazolinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del segundo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o por sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es purinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto

independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del segundo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es imidazopiridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es opcionalmente substituido por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del segundo aspecto, los compuestos del invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo,

HetAr es opcionalmente substituido por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril $(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un tercer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo héteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, amino, nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5

substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En una presentación de este tercer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo,

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, amino, nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este tercer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es pteridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil,

hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación de este tercer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es purinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxiC_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación más de este tercer aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene 1 átomo de

nitrógeno en el anillo;

HetAr es bencimidazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{24}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxiC_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{14}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un cuarto aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano;

HetAr es un anillo héteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{12}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del cuarto aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano;

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del cuarto aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano;

HetAr es purinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{14}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{12}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-}

$_4$alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación más del cuarto aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano;

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{14}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{12}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un quinto aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano;

HetAr es un anillo héteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi,

hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del quinto aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano;

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{14}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{12}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-SO_2, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un sexto aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de

nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril $(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del sexto aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es héteroaril $(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, donde el héteroaril es substituido opcionalmente por

1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un séptimo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril $(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del séptimo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril $(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un octavo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo héteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril-ciclopropil-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del octavo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril-ciclopropil-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del octavo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo de pirimidinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril-ciclopropil-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del octavo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo de pirazinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil-, -N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril-ciclopropil-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación más del octavo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo de piridazinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano,

metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril-ciclopropil-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación más del octavo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo de piridil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es aril-ciclopropil-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un noveno aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de

nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es heteroaril-$(CH_2)_{1-3}$-O-C(O)-, donde el heteroaril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del noveno aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}Alquil-;

B es heteroaril-$(CH_2)_{1-2}$-O-C(O)-, donde el heteroaril es substituido opcionalmente

por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En un décimo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, $N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil)$, nitro, $(C_{1-2}alquil)(C_{1-2}alquil)NCH_2$, $(C_{1-2}alquil)HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es $-C_{0-4}$Alquil-;

B es aril-$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(NCN)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y

X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

En otra presentación del décimo aspecto, los compuestos de este invento están representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de

nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil-;

B es aril-$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(NCN)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro; y X es H, OH, F, C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, NH_2 o X tomado con un enlace adyacente es = O.

De acuerdo con la terminología utilizada en este estudio, "alquilo" al igual que otros grupos que tengan el prefijo "alq(k)" como por EJEMPLO, alcoxi, alcanoilo, alquenilo, alquinilo y similares significa cadenas de carbono que pueden ser lineales, bifurcada o una combinación de las mismas. Entre los EJEMPLOs de los grupos alquilo están el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. "Alquenilo", "alquinilo" y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que contienen por lo menos un enlace insaturado C-C.

El término "cicloalquilo" significa carbociclos que no contienen héteroátomos, e incluye carbociclos mono-, bi- y tricíclicos saturados, al igual que sistemas de anillo fusionado. Estos sistemas de anillo fusionados pueden incluir un anillo que sea parcial o totalmente insaturado como en el caso del anillo de benceno para formar sistemas de anillo fusionado como son los carbociclos benzofusionados. El cicloalquilo incluye tales sistemas de anillos fusionados como los sistemas de anillo espirofusionados. Entre los EJEMPLOs del cicloalquil están ciclopropil, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, adamantano, indanil, indenilo, fluorenilo, 1,2,3,4,-terahidronafaleno y similares. De manera análoga, "cicloalquelino" significa carbociclos que no contienen héteroátomos y por lo

menos un doble enlace no aromático C-C e incluye los carbociclos mono-, bi- y tricíclicos saturados parcialmente, como también los cicloalquenos benzofusionados. Entre los EJEMPLOs del cicloalquelino están el ciclohexenilo, indenilo y similares.

El término "cicloalquiloxi" amenos que se especifique algo distinto incluye a un grupo cicloalquilo conectado con el átomo oxiconector.

El término "alcoxi"a menos que se especifique algo distinto incluye un grupo alquilo conectado con el átomo oxiconector.

El término "aril" a menos que se especifique algo distinto incluye sistemas múltiples de anillos al igual que sistemas sencillos de anillo como son el fenil y el naftilo.

El término "ariloxi" a menos que se especifique un procedimiento distinto incluye sistemas múltiples de anillos, al igual que sistemas sencillos de anillo como el fenil o naftilo, conectados a través del átomo oxiconector al sitio de conexión. El término "C_0" significa que el carbono no está presente. Así, "C_0-C_5" significa que existen de 0 a cinco carbonos presentes –es decir, cinco, cuatro, tres, dos, uno o ningún carbono presente. Cuando no hay presencia de carbonos en un grupo alquilo de enlace, el enlace es directo. Cuando no hay presencia de carbonos en un grupo alquilo terminal, el terminus es hidrógeno.

El término "hétero" a menos que se especifique algo distinto incluye uno o más átomos O, S o N. Por EJEMPLO héterocicloalquilo y héteroaril incluyen sistemas anulares que contienen uno o más átomos de O, S o N dentro del anillo, incluyendo combinaciones de tales átomos. Los héteroátomos reemplazan a los átomos anulares de carbono. De esta forma, por EJEMPLO, un heretocicloC$_5$alquilo es un anillo de 5 miembros que contiene de 5 a cero átomos de carbono.

Entre los EJEMPLOs de héteroaril están, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

piridazinilo, pirimidinil, pirazinil, quinoxalinil, furil, benzofuril, dibenzofuril, tienil, benzotienil, pirrolil, indolil, pirazolil, indazolil, oxazolil, isoxazolil, thiazolil, isotiazolil, imidazolil, bencimidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil.

El término "héteroariloxi" a menos que se especifique un procedimiento distinto describe a un grupo héteroaril que se conecta a través de un átomo oxiconector con el sitio de conexión.

Entre los EJEMPLOs del héteroaril (C_{1-6})alquilo están, el furilmetilo, furiletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirazolilmetilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiazoliletilo, imidazoliletilo, tiadiazolilmetilo, tiadiazoliletilo, triazolilmetilo, triazoliletilo, tetrazolilmetilo, tetrazoliletilo, piridilmetilo, piriniletilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, quinolilmetilo, isoquinolinilmetilo y quinoxalinilmetilo.

Entre los EJEMPLOs del héterocicloC$_{3-7}$alquil están, el azetidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, tetradrofuranil, imidazolinil, pirolidino-2-uno, piperidin-2-uno y tiomorfolinil.

Entre los EJEMPLOs del aril(C_{1-6})alquilo están, el fenil(C_{1-6})alquilo y el naftilo(C_{1-6})alquilo.

Entre los EJEMPLOs del héterocicloC$_{3-7}$alquilcarbonil(C_{1-6}) están, el azetidinil carbonilo(C_{1-6})alquilo, piperazinil carbonilo(C_{1-6})alquilo, morfolinilo carbonilo(C_{1-6})alquilo y tiomorfolinil carbonilo(C_{1-6})alquilo.

El termino "amina" a menos que se especifique un procedimiento distinto incluye aminas primarias, secundarias y terciarias.

A menos que se especifique un procedimiento distinto, el término "carbamoil" se utiliza para incluir –NHC(O)OC_1-C_4alquil y OC(O)NHC_1-C_4alquil.

El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo e yodo.

La expresión "opcionalmente substituido" está diseñada para incluir lo substituido y lo insubstituido. De esta manera, el aril opcionalmente substituido podría representar un pentafluorofenil o un anillo de fenil. Por otra parte, la substitución puede hacerse en cualquiera de los grupos. Por EJEMPLO, el aril(C_{1-6})alquilo substituido incluye substitución en el grupo aril al igual que la substitución en el

grupo alquilo.

Los compuestos descritos en este documento contienen uno o más enlaces dobles y pueden así dar lugar a isómeros cis/trans al igual que otros isómeros conformacionales. El presente invento incluye todos los isómeros posibles al igual que las combinaciones de isómeros.

Los compuestos descritos en ese documento pueden contener uno o varios centros asimétricos y dar así lugar a isómeros diaterómeros ópticos. El presente invento incluye a todos los diaterómeros posibles al igual que sus mezclas racémicas, sus enatiomeros resueltos substancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles y sus sales farmacéuticamente aceptables. La anterior Formula I se muestra sin una estereoquímica definida en déterminadas posiciones. El presente invento incluye a todos los ésteroisómeros de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Por otra parte, las mezclas de éstereoisómeros al igual que los ésteroisómeros específicos aislados también se incluyen. Durante el uso de los procedimientos sintéticos utilizados para preparar tales compuestos, o en el uso de la racemización o procedimientos de epimerización conocidos entre los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden constituir una mezcla de éstereoisómeros.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Cuando el compuesto del presente invento sea acídico, su correspondiente sal puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyan bases orgánicas y bases inorgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas son entre otras aluminio, amonio, calcio, cobre (cuprico y cuproso), férrica, ferrosa, litio, magnesio, manganeso (manganico y manganoso), potasio, sodio, zinc y sales similares. Se prefieren particularmente las de amonio, calcio, magnesio, potasio y de sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas y farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de las aminas primaria, secundaria y terciaria, al igual que las aminas

cíclicas y las aminas substituidas como son las que ocurren en la naturaleza y las aminas sintetizadas substituidas. Otras bases no tóxicas orgánicas y farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales son las resinas de intercambio de iónes como por EJEMPLO la arginina, betaina, cafeína, colina, N.N'-dibenciletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto del presente invento es básico, su sal correspondientemente se puede preparar solamente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Estos ácidos incluyen por EJEMPLO el acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenesulfónico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Los composiciones farmacéuticos del presente invento comprenden un compuesto representado en la Formula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables) como ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o coadyuvantes. Las composiciones incluyen aquellas que son adecuadas para administración, vía oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo aquellas por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa), aún cuando la ruta más adecuada en un caso dado dependerá del huésped en particular y de la naturaleza y severidad de las condiciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar adecuadamente en forma de dosis unitaria, y prepararse aplicando

cualquiera de los métodos conocidos en la farmacología.

En la práctica, los compuestos representados por la Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, para este invento se pueden combinar como ingrediente activo en íntima mezcla con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales para la preparación de compuestos farmacéuticos. El portador puede asumir una amplia gama de formas según el método de preparación deseado para la administración, por EJEMPLO oral o parenteral (incluyendo el intravenoso). De esta forma, las composiciones farmacéuticas del presente invento se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para la administración oral como en el caso de cápsulas, cachets o tabletas que contienen cada una cierta cantidad predéterminada de ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como polvo, gránulos, solución, suspensión en líquido acuoso, como líquido no acuoso, como emulsión de aceite en agua o como emulsión de agua en aceite líquida. Además de las formas comunes de dosificación señaladas anteriormente, el compuesto representado por la Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse también a través de mecanismo controlados de liberación y/o dispositivos de descarga. Las composiciones se pueden preparar aplicando cualquiera de los métodos utilizados en farmacología. En términos generales, tales métodos incluyen un paso que consiste en asociar al ingrediente activo con el portador que constituya uno o más de los ingredientes necesarios. En términos generales, las composiciones se preparan por la mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con los portadores líquidos o los portadores sólidos finamente divididos o ambos. El producto puede ser moldeado adecuadamente para darle la presentación deseada.

De esta manera, las presentaciones farmacéuticas de este invento pueden constituir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la Formula I. Los compuestos de la Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden incluir en

composiciones farmacéuticas en combinación con uno o varios compuestos terapéuticamente activos.

El portador farmacéutico utilizado puede ser por EJEMPLO un sólido, un líquido o un gas. Entre los EJEMPLOs de portadores sólidos están la lactosa, terra alba, sucrosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Entre los EJEMPLOs de portadores líquidos están el jarabe de azúcar, aceite de maní, aceite de oliva y agua. Entre los EJEMPLOs de portadores gaseosos están el dióxido de carbono y el nitrógeno.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede utilizar cualquier medio farmacéutico adecuado. Por EJEMPLO, el agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborantes, preservativos, agentes colorantes y similares pueden utilizarse para formar preparaciones líquidas orales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras los portadores como los almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares pueden utilizarse para formar preparaciones sólidas orales como polvos, cápsulas y tabletas. Debido a la facilidad de administración, las tabletas y cápsulas son las unidades preferidas de dosis oral mediante las cuales se utilizan portadores sólidos farmacéuticos. Opcionalmente, las tabletas pueden estar revestidas por la aplicación de técnicas estándar acuosas o no acuosas.

Una tableta que contenga la composición de este invento se puede preparar haciendo la comprensión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o coadyuvantes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en un equipo adecuado, el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricantes, diluyente inerte, o agente activo o dispersante de superficie. Las tabletas moldeadas se pueden elaborar haciendo el moldeo en un equipo adecuado, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada tableta contiene preferiblemente de 1mg hasta 500mg

aproximadamente del ingrediente activo y cada cachet o cápsula contiene preferiblemente de 1 a 500mg aproximadamente del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento adecuadas para la administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Un surfactante adecuado se puede incluir como por EJEMPLO la hidroxipropilcelulosa. Se pueden preparar también dispersiones en glicerol, glicoles de polietileno líquido, y sus mezclas en aceite. Por otra parte, se puede incluir un preservativo para evitar el crecimiento nocivo de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento adecuadas para inyectables son las soluciones o dispersiones acuosas estériles. Por otra parte, las composiciones pueden aparecer en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. De todas maneras, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente un fluido para el fácil manejo con jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento; de esta manera, se deberán preferiblemente preservar contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contenga por EJEMPLO agua, etanol, poliol (por EJEMPLO glicerol, propilenglicol y glicol de polietileno líquido), aceites vegetales y sus mezclas adecuadas.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden aparecer en una forma adecuada para uso tópico como por EJEMPLO, aerosol, crema, ungüento, loción, polvo fino o similares. Por otra parte, las composiciones pueden darse en forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar utilizando un compuesto representado por la Fórmula I del presente invento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, vía métodos convencionales de procesamiento. A manera de EJEMPLO, una crema o ungüento se prepara mezclando un material hidrofílico y agua, conjuntamente con

una cantidad aproximada de 5% por peso hasta 10% por peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden darse en una forma adecuada para administración por vía rectal en donde el portador es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Entre los portadores adecuados están la manteca de cacao y otros materiales comúnmente utilizados en farmacia. Los supositorios pueden formarse adecuadamente formando en primer término la composición con el portador ablandado o derretido y después se hace un enfriamiento y se le da forma en un molde además de los ingredientes portadores antes mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas antes pueden incluir según se considere pertinente, uno o más ingredientes portadores adicionales como diluyentes, *buffers*, agentes de sabores, aglutinantes, agentes activos de superficie, engrosadores, lubricantes, preservativos (incluyendo los antioxidantes) y similares. Por otra parte, otros coadyuvantes se pueden incluir para obtener la formulación isotónica con la sangre del recipiente al cual se le administra. Las composiciones que contengan un compuesto descrito por la Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden preparar en forma de concentrado en polvo o líquido.

Protocolos Experimentales

Evaluación de la Actividad de los Compuestos Seleccionados para Inhibir la Activación del Receptor NR1A/2B NMDA (Ensayo FLIPR)

La actividad de los compuestos seleccionados para inhibir la activación del receptor NR1A/2B NMDA medida como influjo Ca^{2+} mediado por el receptor NR1A/2B se evalúa aplicando el siguiente procedimiento:

Las células L(tk) transfectadas del receptor NR1A/2B se plaquetean en formato de 96 cavidades a razón de 3×10^6 por placa y se desarrollan durante uno o dos días en medios normales de desarrollo (Dulbeccos MEM con Na piruvato, 4500mg

glucosa, pen/strep, glutamina, 10% FCS y 0,5 mg/mL geneticina). La expresión en NR1A/2B en estas células se induce por la adición de 4nM dexametasona en presencia de 500μM quetamina durante 16-24 horas. Después de que las células de inducción del receptor son lavadas utilizando un *Labsystem Cellwahser* dos veces con *buffer* de ensayo (Solución de sal balanceada de Hanks (HBSS-Mg^{++} libre) que contenga 20mM HEPES, 0,1% BSA, 2mM $CaCl_2$ y 250μM de probenicida). Las células de cada placa que contiene 96 cavidades están provistas de una sensibilidad de Ca^{++} de tinsión Fluo-3 (Molecular Probes, Inc.) a 4μM en un *buffer* de ensayo que contiene 0,5% FBS, y 0,04% pluronic F-127 (Molecular Probes, Inc.) para 1h a 37°C evitando la luz. Las célula luego son lavadas cuatro veces con el Cellwasher con el *buffer* de ensayo dejándolas en 100μL de *buffer*. Los compuestos de prueba en la solución son pipetiados por FLIPR (Lector de Placa de Imagen Fluorométrico) se colocan en cada recipiente o cavidad de prueba durante un pre-tratamiento que dura 2 min. Durante este tiempo se toma el registro de la intensidad de fluorescencia (excitación a 488nm y emisión a 530nm). La solución agonista de 50μL de glutamato/glicina (concentración final de 1μM/1μM) se agrega luego por medio del FLIPR dentro de cada cavidad que ya contenga 150μL de *buffer* (que contenga el compuesto o vehículo de prueba) y luego la fluorescencia se monitorea continuamente durante 10 min. Los valores de punto final de fluorescencia son utilizados para déterminar un valor IC_{50} que compara la señal agonista-estimulada para la muestra del vehículo solamente y para las células incubadas con cada concentración del compuesto de prueba.

Déterminación de la Constante Aparente de Disociación (Ki) de los Compuestos para Receptores Humanos NR1A/2B (Ensayo de Enlace)

El ensayo de enlace radioligando se realiza a temperatura ambiente en placas de microtitulación de 96 cavidades con un volumen final de ensayo de 1,0 mL en *buffer* 20mM Hepes (pH 7,4) que contiene 150mM NaCl. Las soluciones de los compuestos de prueba se prepararon en DMSO y se diluyeron serialmente con

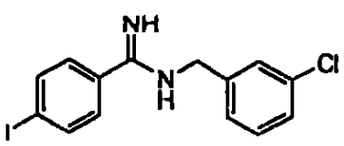
DMSO para lograr 20µL de cada una de las 10 soluciones que diferían por 3 veces más de concentración. El enlace no específico (NSB) que utiliza el AMD-1 en caliente (10µM de concentración final) y el enlace total (TB) utiliza el DMSO (2% de concentración final). Una solución de receptores NR1A/NR2B (40pM de concentración final) y el AMD-2 tritiado (1nM de concentración final) se agregaron a los compuestos de prueba. Después de 3 h de incubación a temperatura ambiente, las muestras se filtran a través de filtrós Packard GF/B (pre-sumergidos en 0,05% PEI, polietileninina Signa P-3143) y que se lavaron 10 veces con 1mL de *buffer* frío de 20mM Hepes por lavado. Después de secar al vacío las placas del filtró, se agregaron 40µL de Packard Microscint-20 y la radioactividad de enlace fue déterminada mediante un Packard TopCount. La constante aparente de disociación (Ki), la inhibición porcentual ($\%I_{max}$), la inhibición porcentual mínima ($\%I_{min}$) y los valores de inclinación (nH) se déterminaron por mínimos cuadrados no lineales adecuando los datos de enlace CPM a la ecuación #1 que se muestra a continuación:

Ecuación #1:

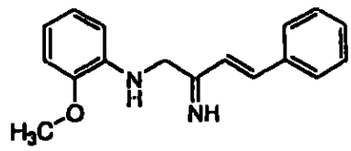
$$\text{Unión CPM} = \frac{(SB)\quad (\%I_{max} - \%I_{min})}{(1 + ([Drug]/Ki[AMD\text{-}2]/K_D))^{nH}} + NSB + (SB)(1 - \%I_{max})$$

donde, K_D es la constante aparente de disociación para el radioligando correspondiente al receptor de acuerdo con la déterminación por medio de la saturación en caliente y el SB es el enlace CPM específico que se détermina a partir de la diferencia de TB y NSB.

AMD-1



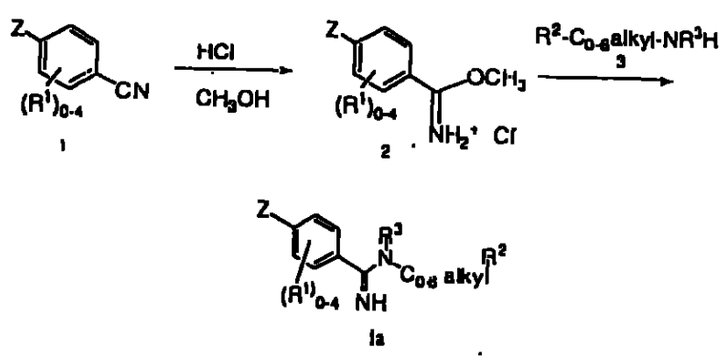
AMD-2



Los compuestos AMD-1 y AMD-2 se pueden sintetizar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacciones en general.

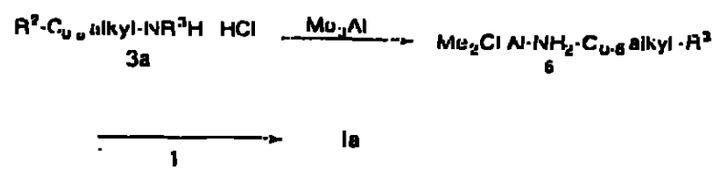
ESQUEMA

SCHEME 1



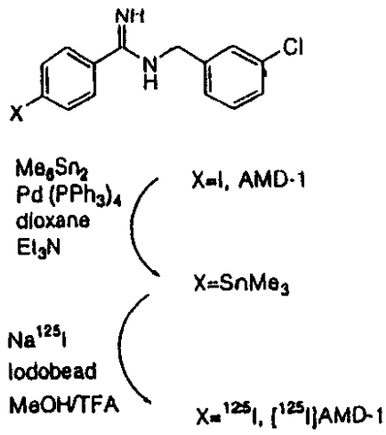
De acuerdo con el esquema 1, el cloruro de hidrógeno hace burbujas a través de una solución del benzonitril 1 adecuadamente substituido el metano a temperatura ambiente. Los elementos volátiles se retiran a presión reducida y el residuo resultante se tritura con éter y se filtra hasta lograr el imidato-2 deseado. Este imidato-2 se disuelve en etanol a temperatura ambiente, se trata con amina 3 a temperatura ambiente y agitado bajo atmósfera de Argón. Los elementos volátiles se retiran bajo presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativo o trituración con éter hasta lograr la amidina Ia.

ESQUEMA 2



De acuerdo con el esquema 2, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, la amina 3ª se disuelve en éter y es tratada con 1-M cloruro de hidrógeno en éter (1 equivalente) en una sola porción. El precipitado resultante se agita vigorosamente durante 10 min. Los elementos volátiles se retiran bajo presión reducida. El residuo se suspende en tolueno, se enfría a 0°C bajo argón, se trata con 2.0-M trimetrilaluminio (1.05 equivalente) en un sistema gota a gota, y luego se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente hasta lograr el intermedio 6 (sin aislar). El compuesto 6 se adiciona a una solución de nitrilo 1 en tolueno. La reacción se calienta a 80°C sin agitar en un tubo sellado durante 18 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre una columna de silica gel y se eluye con metanol/diclorometano hasta lograr la amidina 4.

Preparación de [^{125}I]AMD-1



El AMD-1 tritiado se preparó aplicando el siguiente procedimiento: se tomó una mezcla de AMD-1, sal de hidrocloruro, (5mg, 0.012mmol) en dioxano (0,2 mL) que contenía trietilamina (4µL) y se trató con hexametilditina (5µL), con una cantidad catalítica de catalizador de paladio y se calentó a 100°C durante 45 minutos. La reacción se enfrío a temperatura ambiente, se filtró a través de un taponamiento de lana de vidrio, se enjuagó con metanol y se concentró al vacío hasta lograr

10.7mg de un aceite pardo. El aceite fue disuelto en cloruro de metileno y se hizo pasar a través de una pequeña columna silica eluyéndose con cloruro de metileno seguido de 5% metanol/cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el trimetilestanano (Rf 0.26 en 10% metanol/cloruro de metileno) se compartieron y se concentraron al vacío hasta lograr 4.5mg de trimetilestanano en forma de aceite transparente incoloro. Este material fue luego purificado por HPLC (C18 Econosil, 10x250mm, en un gradiente lineal de 20 minutos, 30% MeCN: 70% H_2O (0.1% TFA) hasta 90% MeCN, 3mL/min., 254nm, con un tiempo de retención 15 minutos) hasta lograr 3mg de trimetilestanano.

Se tomo una vial $Na^{125}I$(10mCi, Amersham) y se cargó con una barra de agitación, una perla de yodo, 50µL de metano y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se tomó una solución del trimetilestanano (0.1mg) en 50µL de metanol que contenía 5µL ácido trifluoroacético y se agregó, luego la reacción se agitó durante 5 minutos. La reacción se neutralizo con 50µL de hidróxido de amonio y se purifico mediante HPLC (Columna de proteína y péptidos C18, 4.6 x 250 mm, gradiente lineal de 20 minutos, 30% MeCN: 70% H2O (0.1% TFA) hasta 90% MeCN, 1mL/min, con un tiempo de retención de 11 minutos). Las fracciones que tenían el producto radioactivo fueron juntadas y concentradas al vacío hasta lograr 989µCi de [^{125}I]AMD-1 con una actividad específica de 898Ci/mmol según medición por absorbancia UV a 272 nm.

Síntesis del AMD-2 Triturado

El AMD-2 tritiado se preparó aplicando el siguiente procedimiento: el fenol de AMD-2 (2mg, 0.008mmol) se disolvió en dimetilformamida (0.6mL) y carbonato de potasio (1.2mg) durante 1h. El yoduro de metilo tritiado de actividad específica alta (50mCi, 0.0006mmol, en tolueno 1mL, American Radiolabeled Chemicals) se agregó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró usando un dispositivo de filtró sin jeringa Whatman PTFE 0.45µm para

remover el carbonato de potasio insoluble, se hizo el lavado con Etanol Absoluto (2mL, Pharmco) y los filtrados combinados se concentraron hasta la sequedad a temperatura ambiente utilizando un evaporador rotatorio; lo cual removió también el yoduro de metilo tritiado sin reaccionar. El residuo fue purificado por cromatografía HPLC en una columna semi prep. Phenomenx Luna C8 (Luna 5 micro C8(2), 250x10.0 mm) utilizando un sistema de gradientes de 20/80 acetonitrilo/agua con 0.1% de ácido trifluoroacético hasta 100% acetonitril con 0.1% ácido trifluoracético en un tiempo de 20 minutos. La actividad total del producto fue 8mCi. Se realizó una purificación posterior mediante absorción en una columna Waters C-18 Sep-pak (Waters Sep-Pak PLUS C18) y la elusión se hizo con agua seguida de etanol absoluto. El producto fue diluido con etanol absoluto (10mL) antes de presentarse a análisis final.

Los compuestos de este invento muestran los IC_{50} de menos de 50μM en el FLIPR y los ensayos de enlace. Es ventajoso que los IC_{50} sean inferiores a 5μM el FLIPR y en los ensayos de enlace. Es más ventajoso que los IC_{50} sean inferiores a 1μM en el FLIPR y en los ensayos de enlace. Sin embargo es más ventajoso que los IC_{50} tengan menos de 0.1μM en el FLIPR y los ensayos de enlace. Así las cosas, los compuestos y composiciones farmacéuticas de este invento muestran una actividad biológica como antagonistas de NMDA NR2B. En este orden de ideas, otro aspecto del invento es el tratamiento del dolor, migraña, depresión, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson o ataque cerebrovascular –enfermedades que son propensas a mejorarse mediante la inhibición de los receptores MDA NR2B- por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos del invento. Así, el dolor puede ser tratado mediante la administración una o dos veces al día de un compuesto de este invento a 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg o 25mg por kilogramo de peso corporal.

La migraña puede ser tratada por la administración una o dos veces al día, de un

compuesto de este invento a 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg o 25mg por kilogramo de peso corporal.

La depresión puede ser tratada por la administración una o dos veces al día, de un compuesto de este invento a 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg o 25mg por kilogramo de peso corporal.

La ansiedad puede ser tratada por la administración una o dos veces al día, de un compuesto de este invento a 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg o 25mg por kilogramo de peso corporal.

La esquizofrenia puede ser tratada por la administración una o dos veces al día, de un compuesto de este invento a 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg o 25mg por kilogramo de peso corporal.

La enfermedad de Parkinson puede ser tratada por la administración una o dos veces al día, de un compuesto de este invento a 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg o 25mg por kilogramo de peso corporal.

El accidente cerebrovascular puede ser tratada por la administración una o dos veces al día, de un compuesto de este invento a 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg o 25mg por kilogramo de peso corporal.

Las abreviaturas usadas en ése contexto son las siguientes a menos que se disponga un uso distinto:

BH_3*THF	Complejo tetrahidrofurano/borano
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BOC	t-Butoxicarbonil
BOC_2O	t- Butoxicarbonil anhídrido
CBZ	Carbobeniloxi
CBZ-Cl	Cloruro de Carbobencilo
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N, N-Dimetilformamida

DMF-DMA	Dimetilformamida-Dimetilacetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Hidrocloruro 3-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
h	horas
HOAt	1-Hidroxi-7azabenzotriazol
HOBt	Hidroxibenzoxazol
IPA	Isopropanol
*m*CPBA	Ácido meta Cloroperbenzoico
min	Minutos
MECN	Acetonitrilo
NMR	resonancia magnética nuclear
r.t., RT, o rt	temperatura ambiente
sat.	Saturado
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano

Los siguientes EJEMPLOs tiene por objeto ilustrar plenamente este invento, y no deben interpretarse como un límite al alcance de las reivindicaciones en forma alguna.

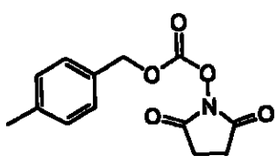
EJEMPLOS:

Los compuestos de este invento se pueden preparar aplicando los procedimientos que siguen.

Intermedios:

INTERMEDIO 1A:

éster-4-metil-bencil del éster ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il-carbónico.



Carbonato de disuccinimidil (5.03g, 19.65mmol) en 30mL MeCN y 30mL DCM se trató con alcohol 4-metilbencil (2.4g, 19.6mmol) seguido del DMAP (1.20g, 9.82mmol). La mezcla resultante d reacción nublosa se aclaró al cabo de 2 min, se revolvió durante la noche a temperatura ambiente, luego se vertió en 100mL de agua y se dividió. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El sólido obtenido de esta manera se revolvió con aproximadamente 25mL de éter, se filtró y se lavó con un pequeño volumen de éter hasta obtener el éster-4-metil-bencil del éster ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il carbónico en forma de sólido blanco. Ref: *Chem. Pharm. Bull.*, 38(1):110-115(1990).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a la anteriormente descrita para el **INTERMEDIO 1a:**

INTERMEDIO 1b:

éster-4-cloro-benzilo del éster ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il carbónico.

INTERMEDIO 1c:

éster-4-flúor-bencil del éster ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il carbónico.

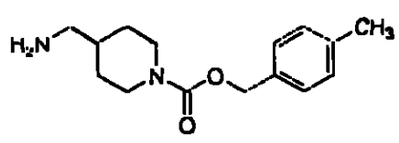
INTERMEDIO 1d:

éster-4-etilo-bencilo del éster ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il carbónico.

INTERMEDIO 1e:

éster-4-isopropil-bencil del éster ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il carbónico.

Utilizando los derivados del ácido carbónico descritos anteriormente para los **INTEMERDIOS 1a-1e**, y el siguiente procedimiento descrito más adelante en el **EJEMPLO 13**, paso, 1, se obtuvieron los siguientes **INTERMEDIOS 2a-2e.**



INTERMEDIO 2a:

4-Metilbencil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato

INTERMEDIO 2b:

4-Clorobencil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato

INTERMEDIO 2c:

4-Fluorobencil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato

INTERMEDIO 2d:

4-Etilbencil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato

INTERMEDIO 2e:

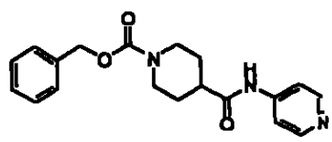
4-Isopropilbencil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato

EJEMPLO 1:

Bencil 4-[(4-piridinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato:

Paso 1:

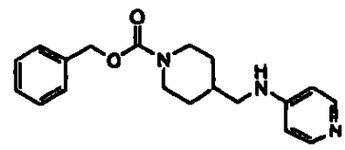
Bencil 4-[(4-piridinilamino)carbonil]-1-piperidincarboxilato



En DMF (5mL) se combinaron ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-piperidincarboxilico (P.E. Maligres et al.,Tetrahedron, 53:10983(1997) (1.00G, 3.80mmol), 4-aminopiridina (572mg, 6.08mmol), EDC (801mg, 4.18mmol), y HO At (569 mg, 4.18mmol) y se guardaron bajo la acción del N_2 por espacio de 4 horas. La reacción se dividió entre $NaHCO_3$ saturado y acetato de etilo. Luego se separaron las capas y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x).Los elementos orgánicos combinados se lavaron con agua y sal muera y luego se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida, produciendo 1.16g de bencil 4-[(4-piridinilamino)carbonil]-1-piperidincarboxilato en forma de aceite amarillo que se utilizó sin purificación posterior.

Paso 2:

Bencil 4-[(4-piridinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato

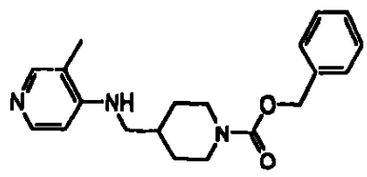


La amida preparada según descripción del **Paso 1** anterior (17.82g, 52.50mmol) se disolvió en THF (50mL) y se trato con BH_3-THF (200mmol, 200mL, 1M en THF) durante 10 minutos, y se conservo a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizo agregando lentamente HCl 2N y agitación vigorosa durante 15 horas. La reacción se basificó con 1M NaOH y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los elementos orgánicos combinados se lavaron con sal muera, se secaron con Na_2SO_4 se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo una espuma blanca que fue purificada por cromatografía de silica gel (99:1:0.1 a 90:10:1 CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH) hasta obtener 11.53g de bencil 4-[(4-piridinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato, en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido.

^{1}HNMR (HCl sal 400MHz, CD_3OD):δ 8.09 (brs, 1H, Pyr-*H*), 7.97 (brs, 1H, Pyr-*H*), 7.35- 7.28 (m, 5H, Ar-*H*), 6.88 (brs, 2H, Pyr-*H*), 5.11 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.18 (brd, J=11.70Hz, 2H, C*H*H), 3.25 (d, J=6.77Hz, 2H, C*H*$_2$-N), 2.86 (brs, 2H, C*H*H), 1.90-1.77 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.29-1.16 (dq, J=12.36Hz, 4.16Hz, 2H, C*H*H). M.S. (M+1):326.47.

EJEMPLO 2:

Bencil éter del ácido 4-[(3-Metilpiridin-4-ilamino)metil]piperidin-1-carboxilico

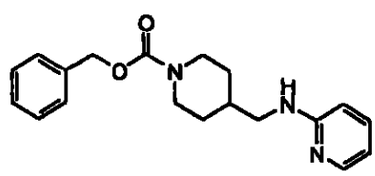


El compuesto del título se preparó según la descripción que aparece en el **EJEMPLO 1**, pero reemplazando la 4-aminopiridina por 4-amino-3-metilpiridina (Malinowski et al.,*J. Prakt. Chem.*, 330:154-158(1988))

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD):δ 7.74 (d, J=5.85Hz, 1H, Pyr-*H*) 7.66 (brs, 1H, Pyr-*H*), 7.36-7.29 (m, 5H, Ar*H*), 6.77 (brs, 1H, Pyr-*H*), 5.11 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.19 (brd, J=13.81Hz, 3H), 3.31-3.20 (m, 2H,C*H*$_2$-N + CH3OH), 2.84 (brs, 2H,C*H*H), 2.22 (brs, 2H, C*H*H), 1.98-1.85 (m, 1H, C*H*), 1.82(brd, J=12.89Hz, 2H, C*H*H), 1.22-1.14 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1):340.27.

EJEMPLO 3:

Bencil 4-{[(2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato

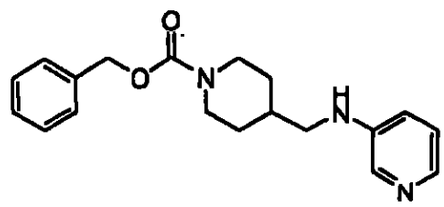


El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 1, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por 2-aminopiridina.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD):δ 10.00 (brs, 1H, NH), 7.82-7.75 (m, 2H, Pyr-*H*, Pyr-*H*), 7.38-7.30 (m, 5H, Ar-*H*), 6.76-6.70 (m, 2H, Pyr-*H*, Pyr-*H*), 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.24 (brs, 2H, C*H*H), 3.16 (brs, 2H,C*H*$_2$-N), 2.84 (brs, 2H, C*H*H), 2.01-1.80 (m, 3H, C*H*,C*H*H + H_2O),1.26-1.18 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1):326.28.

EJEMPLO 4:

Bencil 4-{[(3-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



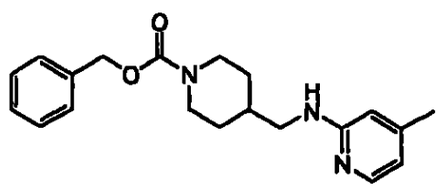
El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 1, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por 3-aminopiridina.

^{1}HNMR (500MHz, CD_3OD):δ 8.01 (d, J=2.93 Hz, 1H, Pyr-*H*), 7.95 (dd, J=4.63Hz, 1.46Hz, 1H, Pyr-*H*), 7.37-7.30 (m, 5H, Ar-*H*), 7.08 (dd, J=8.30Hz, 4.59Hz, 1H, Pyr-*H*) 6.86-6.84 (m, 1H, Pyr-*H*), 5.13 (s, 2H, C*H*$_2$ –Ar), 4.25 (brs, 2H, C*H*H), 3.80 (brt,

J=5.86Hz, 1H, N*H*), 3.04 (t, J=6.33Hz, 2H, CH_2-N), 2.78 (brs, 2H, C*H*H), 1.78 (brs, 3H, C*H*,C*H*H + H_2O),1.27-1.13 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1):326.31.

EJEMPLO 5:

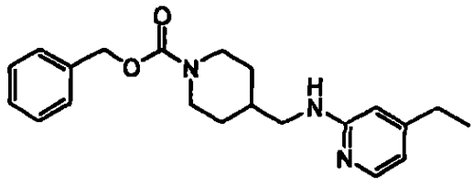
Bencil 4-{[(4-metil-2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 1, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por 2-amino-4-metilpiridina (Fluka Co). M.S. (M+1):340.40.

EJEMPLO 6:

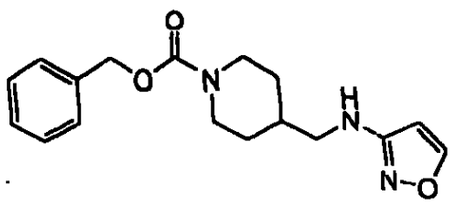
Bencil 4-{[(4-etil-2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 1, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por 2-amino-4-etilpiridina (Maybridge Chemicals). M.S. (M+1):354.41.

EJEMPLO 7:

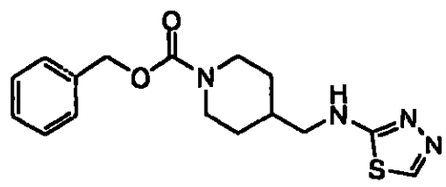
Bencil 4-[(3-isoxazolilamino)metil]-1-piperidincarboxilato



El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 1, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por 3-aminoisoxazola (Sigma-Aldrich Co). M.S. (M+1):316.29.

EJEMPLO 8:

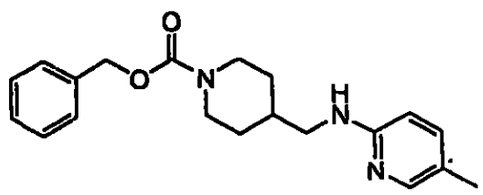
Bencil 4-[(1,3,4-Tiadiazol-2-ilamino)metil]-1-piperidincarboxilato



El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 1**, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por 2-amino-1,3,4 -tiadiazol. M.S. (M+1):333.35.

EJEMPLO 9:

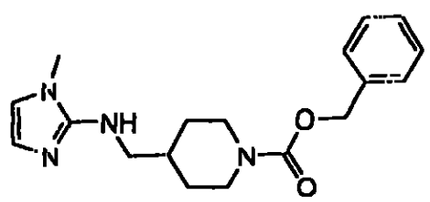
Bencil 4-{[(5-metil-2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 1**, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por 2-amino-5-metilpiridina. M.S. (M+1):340.40.

EJEMPLO 10:

Bencil 4-{[(1-metil-1H-imidazol-2-il)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



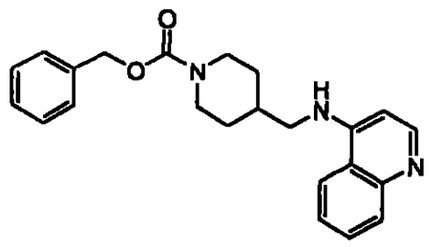
El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 1**, paso1, pero sustituyendo la 4-aminopiridina por hemisulfato de 2-amino-imidazol y se obtuvo el producto de acople EDC. Este producto se sometió al reflujo en DMF-DMA durante 90 minutos, se diluyo con acetato de etilo, se lavo con $NaHCO_3$ saturado y se seco con Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró bajo condiciones de presión reducida. El aceite rojo resultante se purifico por medio de cromatografía de silica gel.50mg (mmol) del producto purificado se hizo reaccionar con borano

como se describió en el EJEMPL 1, paso 2, hasta lograr 26 mg de bencil 4-{[(1-metil-1H-imidazol-2-il)amino]metil}-1-piperidincarboxilato.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 7.36-7.27 (m, 5H, Ar-*H*), 6.65 (d, J=1.55 Hz, 1H, imidazol-*H*), 6.49 (d, J=1.56Hz, 1H, imidazo-*H*), 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$ –Ar), 4.19 (brs, 2H, C*H*H), 3.58 (brs, 1H, *NH*), 3.34 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.23 (m, 2H, C*H*$_2$-N), 2.79 (brs, 2H,C*H*H), 1.85-1.70 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.23-1-13 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 329.27.

EJEMPLO 11:

Bencil éster del ácido 4-(Quinolin-4-ylaminometil)-piperidina-1-carboxico



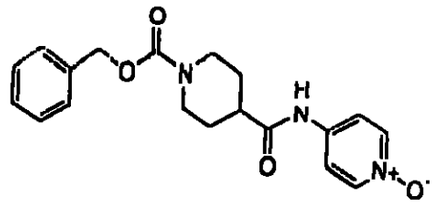
El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPL 1,sustituyendo la 4-aminopiridina por 4-aminoquinolina. M.S. (M+1):376.39.

EJEMPLO 12:

Bencil 4-{[(1-oxido-4-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato

Paso 1:

Bencil 4-{[(1-oxido-4-piridinil)amino]carbonil}-1-piperidincarboxilato



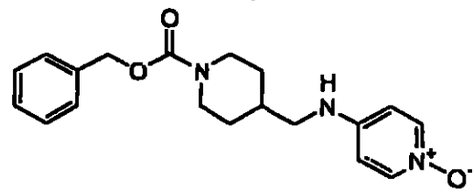
Bencil 4-[(4-piridinilamino)carbonil]-1-piperidincarboxilato (**EJEMPLO 1**, paso 1) (615mg, 1.81 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 se trato con *m*CPBA (3.12g, 18.10mmol) y se dejo durante 18 horas. La reacción fue diluida con acetato de etilo y lavado con $NaHCO_3$ saturado. Los elementos orgánicos fueron separados,

secados con Na_2SO_4, filtrados y concentrados bajo condición de presión reducida. El aceite resultante fue purificado por cromatografía de silica gel hasta lograr el bencil 4-{[(1-oxido-4-piridinil)amino]carbonil}-1-piperidincarboxilato en forma de aceite transparente.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 10.72 (s, 1H, NH), 8.03 (d, J=7.50 Hz, 2H, -Pyr-*H*), 7.80 (d, J=7.50 Hz, 2H, Pyr-*H*), 7.38-7.28 (m, 5H, Ar-*H*), 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$ –Ar), 4.18 (brd, J=13.25Hz, 2H, C*H*H), 2.81 (brs, 2H, C*H*H), 2.57-2.45 (m, 1H, C*H*), 1.86-1.68 (m, 4H, C*H*H, CH*H*). M.S. (M+1): 356.28.

Paso 2:

Bencil 4-{[(1-oxido-4-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



Bencil 4-{[(1-oxido-4-piridinil)amino]carbonil}-1-piperidincarboxilato (62mg, 0.17mmol) se redujo con borano según se describió en el **EJEMPLO 1**, paso 2, hasta lograr el bencil 4-{[(1-oxido-4-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato en forma de aceite transparente.

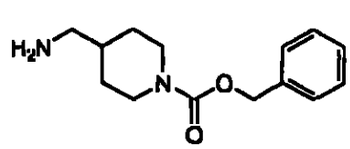
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 7.99 (d, J=7.31 Hz, 2H, -Pyr-*H*), 7.88 (brs, 1H, *NH*), 7.38-7.30 (m, 5H, Ar-*H*), 6.66 (brs, 2H, Pyr-*H*), 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$ –Ar), 4.22 (brs, 2H, C*H*H), 3.09 (brs, 2H, C*H*$_2$N), 2.77 (brs, 2H, C*H*H), 1.87-1.71 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.26-1.11 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 342.33

EJEMPLO 13:

Bencil 4-[(9H-purin-6-ilamino)metil]-1-piperidincarboxilato

Paso 1:

Bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato

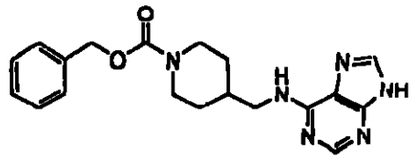


Se tomaron 4-aminometilpiperidina (40g, 350mmol) y benzaldehido (37.3 mL, 368mmol) en tolueno (600mL) y se calentaron hasta el reflujo bajo condiciones Dean stark durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se dejo enfriar a temperatura ambiente y se agregaron 500 mL de diclorometano. La solución resultante se enfrió a 5°C y se trato con N-(benciloxicarboniloxi) succinimida (91.7 g, 368mmol). Después de 10 minutos, el baño de enfriado se retiro y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora. Se dejo que los solventes se evaporaran y el residuo se agitó con 400 mL THF y 400 mL 2M HCl por 1 hora. La mezcla fue concentrada para remover los elementos orgánicos y se extrajo con éter (3x300mL). La fase acuosa se ajusto a pH 14 con 50% de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y sal muera, secada en sulfato de sodio anhídrido, y el solvente se evaporo hasta obtener bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato en forma de aceite.

^{1}HNMR (500MHz, $CDCl_3$):δ 7.4-7.2 (m, 5H); 5.12 (s, 2H); 4.20 (brs, 2H); 2.77)brs, 2H); 2.58 (d, J= 6.6Hz, 2H) 1.9-1.7 (m, 2H); 1.0-1.5 (m, 5H).

Paso 2:

Bencil 4-[(9H-purin-6-ilamino)metil]-1-piperidincarboxilato



En DMF (5mL), bencil 4-(aminometil)-1-piperidincarboxilato (1.20g, 4.83 mmol) y 6.cloropurina (448mg, 2.49 mmol) se combinaron y trataron con TEA en una sola porción y se mantuvieron bajo condiciones de N_2 a 100°C durante 18 horas. La reacción resultante se diluyo con $NaHCO_3$ saturada y se extrajo con etil acetato (3x). Las materias orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío hasta obtener un aceite pardo que se purifico por cromatografía de silica gel (20g, 32-60µm silica, 99:1:0.1 a 90:10:1 CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH) hasta obtener bencil 4-[(9H-purin-6-ilamino)metil]-1-piperidincarboxilato en forma de aceite pardo.

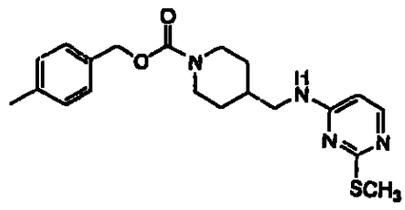
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.42 (s, 1H, purina-*H*), 7.97 (s, 1H,purina-*H*),7.36-7.29 (m, 5H, Ar-*H*), 6.21 (brs, 1H), 5.13 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.22 (brs, 2H, C*H*H), 3.43 (brs, 2H, C*H*$_2$-N), 2.80 (brs, 2H, C*H*H), 1.95-1.79 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.34-1.21 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 367.31.

EJEMPLO 14:

4-Metilbencil 4- [(4-pirimidinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato

Paso1:

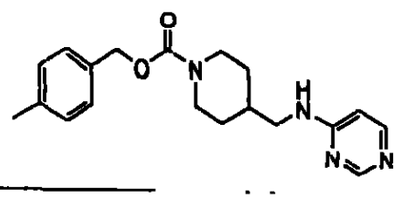
4-[(2-metilsulfanil-pirimidina-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxilico 4-éster metil bencil.



El 4-metil-bencil éster del ácido 4-[(2-metilsulfanil-pirimidina-4-ilamino)-metil]-piperidina-1- carboxilico se preparó según se describió en el **EJEMPLO 13**, paso 2, pero sustituyendo la 6-cloropurina por 4-cloro- 2-metiltiopirimidina y reemplazando el bencil 4-(aminometil)-1-piperidinacarboxilato por 4-metilbencil 4-(aminometil)-1-piperidinacarboxilato. M.S. (M+1): 387.

Paso 2:

4-Metilbencil 4-[(4-pirimidinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato



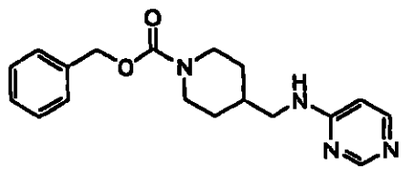
El 4 metil- bencil éster del ácido 4-[(2-metilsulfanil-pirimidina-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico (550mg, 1.42mmol) se disolvió en EtOH (15mL) y se trato con Raney Nickel (834mg, 14.20mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas,

luego se filtró, concentró y purifico por cromatografía de silica gel hasta obtener el **EJEMPLO 14** en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.53 (s, 1H, Pyr-*H*), 8.13 (brd, J=4.48Hz,1H, Pyr-*H*), 7.24 (d, J=7.86Hz, 2H, -Ar-*H*), 7.16 (d, J=7.68Hz, 2H, -Ar-*H*), 6.31 (dd, J=6.00Hz,1.20Hz, 1H, Pyr-*H*), 5.57(s, 1H, N*H*), 5.08 (s, 2H,CH_2-Ar), 4.20 (brs, 2H, C*H*H), 3.23(brs, 2H, CH_2-N), 2.75 (brs, 2H, C*H*H), 2.34 (s, 3H, CH_3), 1.82-1.65 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.23-1.09 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 341.35.

EJEMPLO 15:

Bencil 4-[(4pirimidinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato

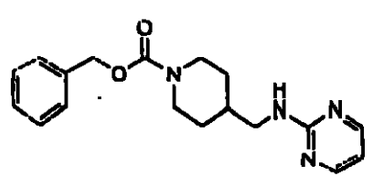


El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 14**, pero sustituyendo la 4-metilbencil 4-(aminometil-1-piperidincarboxilato por bencil 4-(aminometil)-1-piperidincarboxilato.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.53 (s, 1H, Pyr-*H*), 8.13 (brd, J=4.85Hz,1H, Pyr-*H*), 7.38-7.28 (m, 5H, Ar-*H*), 6.32 (d, J=6.03Hz, 1H, -Pyr-*H*), 5.51(brs, 1H, N*H*), 5.12 (s, 2H, CH_2-Ar), 4.21(brs, 2H, C*H*H), 3.24 (brs, 2H, CH_2-N), 2.77(brs, 2H, C*H*H), 1.85-1.70 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.27-1.10 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 327.29.

EJEMPLO 16:

Bencil 4-[(2pirimidinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato



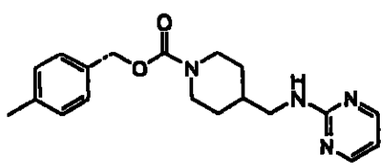
El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 13**, excepto que se utilizó el bencil 4-(aminometil)-1-piperidincarboxilato (6.50g, 26.19mmol) y

2-cloropirimidina (990mg, 8.63mmol) como materiales de partida sin un solvente hasta obtener el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.26 (d J=4.85Hz,1H, Pyr-*H*), 7.36-7.29 (m, 5H, Ar-*H*), 6.52 (t, J=4.85Hz,1H, Pyr-*H*), 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.21 (brs,2H, C*H*H), 3.30 (t, J=6.26Hz,2H, C*H*$_2$-N), 2.78 (brs,2H, C*H*H), 1.76-1.62 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.28-1.12 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 327.33.

EJEMPLO 17:

4-Metilbencil 4-[(2pirimidinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato

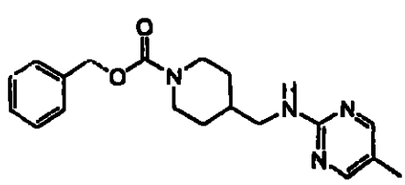


El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 13**, excepto que se utilizó 4-metilbencil 4-(aminometil)-1-piperidincarboxilato (300mg, 1.14mmol), 2-cloropirimidina (131mg, 1.14mmol) en forma de materiales de partida que produjeron el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.26 (d J=4.76Hz,2H, Pyr-*H*), 7.26 (d J=8.96Hz,2H, Ar-*H*), 7.17 (d, J=8.96Hz,2H, Ar-*H*), 6.31 (dd, J=4.85Hz, 1H, Pyr-*H*), 5.28 (s, 1H, N*H*), 5.08 (s,2H,C*H*,C*H*$_2$-Ar), 4.19 (brs,2H, C*H*H), 3.32 (d J=6.36Hz,2H, C*H*$_2$-N), 2.76 (brs, 2H, C*H*H), 2.35 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.82-1.60 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.25-1.13 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 341.1.37.

EJEMPLO 18:

Bencil 4-{[(5-metil-2-pirimidinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



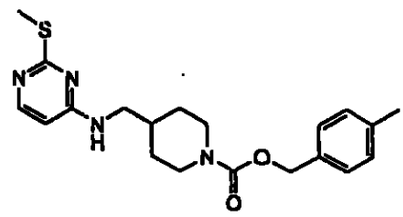
El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 13**, excepto que se utilizó bencil 4-(aminometil)-1-piperidincarboxilato (298 mg, 1.20mmol), 2-

cloro-5-metilpirimidina (EJEMPL 14, paso 1) (51mg, 0.40mmol) como materiales de partida sin solvente y se obtuvo el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.10 (s, 2H, Pyr-*H*), 7.36-7.28 (m, 5H, Ar-*H*), 5.47 (bt, J=4.98Hz,1H, N*H*), 5.12 (s, 2H, CH_2 –Ar), 4.19 (brs, 2H, C*H*H), 3.32 (d, J=6.22Hz,2H, CH_2-N), 2.76 (brs, 2H, C*H*H), 2.10 (s, 3H, CH_3), 1.82-1.63 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.25-1.12 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 341.1.40

EJEMPLO 19:

4-metilbencil 4-({[(2-metisulfanil)-4-pirimidinil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato

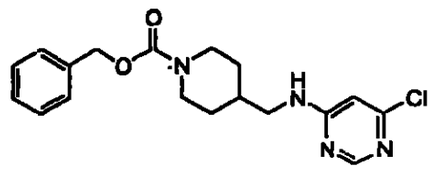


El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 13, excepto que se utilizó 4.metilbencil 4-(aminometil)-1-piperidincarboxilato (600 mg, 2.29mmol) y 4- cloro- 2-metiltiopirimidina (386mg, 2.40mmol) como materiales de partida que produjeron el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 7.99 (bs, 1H, Pyr-*H*), 7.25 (d, J=8.69Hz, 2H, Ar-*H*) 7.17 (d, J=8.95Hz,2H, Ar-*H*), 6.00 (d, J=5.94Hz,1H, Pyr-*H*), 5.08 (s, 2H, CH_2 –Ar), 4.97 (bs, 1H, N*H*), 4.21 (brs, 2H, C*H*H), 3.24 (brs, 2H, CH_2 –N), 2.75 (brs, 2H, *CH*H),2.48 (s, 3H,CH_3), 2.35 8s, 3H, CH_3) ,1.82-1.65 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.27-1.12 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 387.34.

EJEMPLO 20:

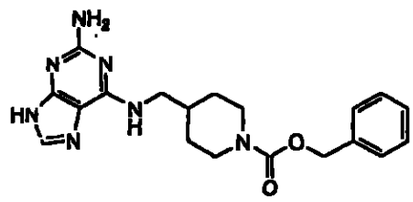
Bencil 4- {[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 13**, excepto que se utilizó 4,6-dicloropirimidina (1.26g, 8.45mmol) en lugar de 6-cloropurina como materiales de partida y se adiciono TEA (2.80mL, 20.13mmol) en 10 mL de DMF. El procedimiento produjo el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo. ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.32 (s, 1H, Pyr-*H*), 7.37-7.28 (m, 5H, Ar-*H*), 6.35 (s, 1H,Pyr-*H*), 5.72 (s, 1H, N*H*), 5.13 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.22 (brs, 2H, C*H*H), 3.23 (brs, 2H, C*H*$_2$-N), 2.78 (brs, 2H, C*H*H), 1.85-1.66 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.27-1.10 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 361.32.

EJEMPLO 21:

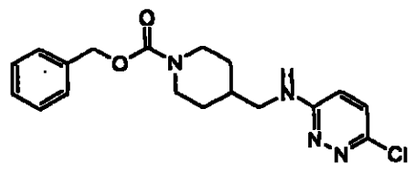
Bencil 4- {[(2-amino-9H-purina-6-il)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 13**, excepto que se utilizó bencil 4-(aminometil)-1- piperidincarboxilato (300mg, 1.21 mmol) y 4 –amino-6-cloropurina (68mg, 0.40mmol) como materiales de partida. El procedimiento produjo el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 7.60 (s, 1H, purina-*H*), 7.38-7.28 (m, 5H, Ar-*H*), 6.01 (vbs, 1H,N*H*), 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.86 (vbs, 2H, N*H*$_2$), 4.19 (brs, 2H, C*H*H), 3.48 (brs, 2H, C*H*$_2$-N), 2.77 (brs, 2H, C*H*H), 1.88-1.70 (m, 3H, C*H*H, C*H*), 1.30-1.13 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 382.31.

EJEMPLO 22:

Bencil 4- {[(6-cloro-3-piridazinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato

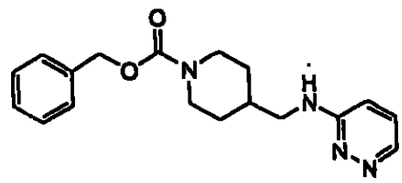


El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 13**, excepto que se utilizó bencil 4-(aminometil)-1- piperidincarboxilato (1.08g, 4.34 mmol), 3,6-dicloropiridiazina (636mg, 4.34mmol) como materiales de partida con el cual se obtuvo el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 7.38-7.28 (m, 6H, Pyr-*H*, Ar-*H*), 7.15 (d, J=9.24Hz,1H, Pyr-*H*), 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.89 (bs, 1H, N*H*), 4.22 (brs, 2H, C*H*H), 3.32 (brs, 2H, C*H*$_2$-N), 2.78 (brs, 2H, C*H*H), 1.96-1.82 (m, 1H, C*H*), 1.77 (brd, J=12.34Hz,2H, C*H*H),1.27-1-12 (m, 2H, C*H*H). M.S. (M+1): 361.27.

EJEMPLO 23:

Bencil 4- [(3-piridazinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato



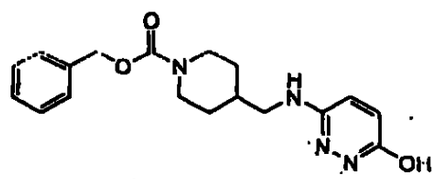
El Bencil 4- {[(6-cloro-3-piridazinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato (**EJEMPLO 22**) (400mg, 1.11 mmol) se disolvió en etanol absoluto. Se adicionó Raney Nickel (65mg, 1.11mmol) . La reacción resultante se agito bajo 1 atm de hidrógeno por 18 horas. La catalisis se filtró y se concentró bajo presión reducida. El aceite limpio del resultado se purifico por cromatografía de silica gel hasta obtener el titulo del compuesto en forma de aceite transparente.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.54 (dd, J=4.48Hz, 1.28Hz, 1H, Pyr-*H*), 7.38-7.29 (m, 5H, Ar-*H*), 7.14 (dd, J=9.05Hz, 4.48Hz,1H, Pyr-*H*), 6.61 (dd, J=8.96Hz, 1.28Hz,1H, Pyr-*H*),5.12 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.83 (bs, 1H, N*H*), 4.22 (brs, 2H, C*H*H), 3.32 (brs, 2H,

C*H*$_2$-N), 2.78 (brs, 2H, C*H*H), 1.96-1.71 (m, 3H, C*H*H, C*H)*,1.27-1-12 (m, 2H, C*H*H) M.S. (M+1): 327.25.

EJEMPLO 24

Bencil 4- {[(6-hidroxi-3-piridazinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato

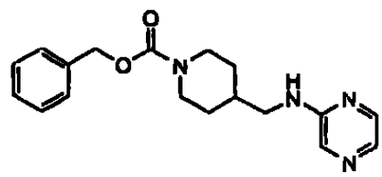


El Bencil 4- {[(6-cloro-3-piridazinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato (**EJEMPLO 22**) (37mg, 0.10mmol) se disolvió en ácido acético (5mL) con acetato de sodio (82mg, 1.00mmol) y se calentó a 100°C durante 18 horas. Los elementos volátiles se removieron bajo condiciones de presión reducida y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ saturado y etil acetato. Las materias orgánicas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo condiciones de presión reducida, lográndose el compuesto del titulo en forma de aceite transparente.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 10.78 (brs, 1H, O*H*), 7.38-7.29 (m, 5H, Ar-*H)*, 6.83 (d, J=10.01Hz, 1H, Pyr-*H)*, 6.78 (d, J=9.77Hz, 1H, Pyr-*H)*, 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.20 (brs, 3H, C*H*H, N*H*), 3.11(brs, 2H, C*H*$_2$-N), 2.78 (brs, 2H, C*H*H),1.87-1.65 (m, 3H, C*H*H, C*H)*,1.23-1-13 (m, 2H, C*H*H) M.S. (M+1): 343.34.

EJEMPLO 25:

Bencil éster del ácido 4- (Pirazin-2-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico



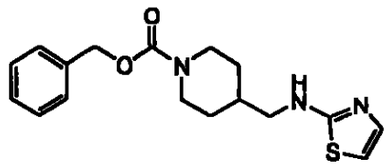
Se disolvieron el bencil 4-formil-1-piperidinacarboxilato (P.E. Maligres, Tetrahedron, 53(32): 10983-10992 (1997) (100mg, 0.40mmol) y aminopirazina (46 mg, 0.48mmol) en tolueno bajo N_2 y se calentó hasta el reflujo bajo condiciones Dean Stark durante 18 horas. Los elementos volátiles se retiraron al vacío y el

residuo se capto en etanol y se trato con $NaBH_4$ sólido (76mg, 2.00mmol) en porciones pequeñas. La reacción se dejo envejecer a 20°C durante 1hora y luego se neutralizo con HCl 2N. Luego la reacción fue bacificada con 1M NaOH y se extrajo con etil acetato (2x). Las materias orgánicas combinadas fueron secadas en Na_2SO_4 filtradas y concentradas al vacío. El residuo resultante fue purificado por medio de HPLC de fase reversible hasta obtener el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD):δ 8.08 (d, J=1.01Hz, 1H, Pyr-*H*),7.95 (dd, J=3.29Hz, 1.37Hz, 1H, Pyr-*H*),7.71 (d, J=3.29Hz, 1H, Pyr-*H*), 7.35-7.28 (M, 5H, Ar-*H*), 5.10 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.18-4.14 (m, 2H, C*H*H), 3.27 (d, J=2.14Hz, 2H, C*H*$_2$-N), 2.83 (brs, 2H, C*H*H), 1.88-1.65 (m, 3H, C*H*H, C*H*),1.23-1-09 (m, 2H, C*H*H) M.S. (M+1): 327.26.

EJEMPLO 26:

Bencil 4-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]-1-piperidincarboxilato

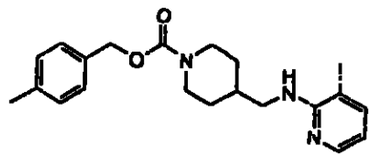


El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 25**, excepto que se utilizó bencil 4-formil-1- piperidincarboxilato (300mg, 1.21 mmol) y 2-amino-1,3-tiazol (133mg, 1.33mmol) como materiales de partida hasta obtener el compuesto del titulo en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 7.38-7.28 (m, 5H, Ar-*H*), 7.07 (d, J=3.66Hz, 1H, tiazol-*H*),6.45 (d, J=3.66Hz, 1H, tiazol-*H*),6.39 (brs, 1H, N*H*), 5.12 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.20 (brs, 2H, C*H*H), 3.15 (d, J=6.58Hz, 2H, C*H*$_2$-N), 2.77 (brs, 2H, C*H*H), 1.89-1.71 (m, 3H, C*H*H, C*H*),1.26-1-10 (m, 2H, C*H*H) . M.S. (M+1): 332.34

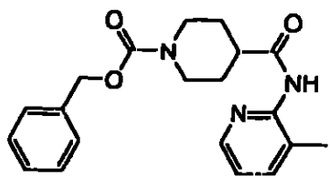
EJEMPLO 27:

4-metilbencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



Paso 1:

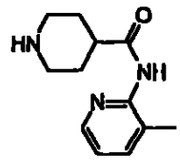
Bencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]carbonil}-1-piperidincarboxilato



El Bencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]carbonil}-1-piperidincarboxilato se preparó según se describió en el **EJEMPLO 1**, excepto que el ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-piperidincarboxilato (5.00g, 18.99mmol), 2-amino-3-metilpiridina (2.16g, 19.94mmol), EDC (4.37g, 22.79mmol), y HOAt (2.71g, 19.94mmol) y DMF (3mL) se utilizaron como materiales de partida. El Bencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]carbonil}-1-piperidincarboxilato se aisló como un sólido blancuzco y se utilizó sin purificación posterior.

Paso 2:

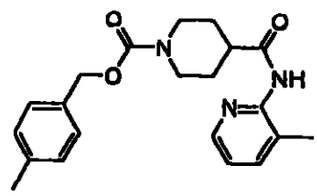
Ácido piperidin-4- carboxilico(3-metil-piridin-2-il)-amida.



El bencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]carbonil}-1-piperidincarboxilato del paso 1 anterior (5.45g, 15.42mmol) se suspendió en etanol absoluto (250mL) y se trato con 10% de paladio sobre carbono (1.50g) y se agitó vigorosamente durante 18 horas bajo 1 atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y luego este filtrado se concentró bajo presión reducida obteniéndose el ácido piperidin-4-carboxilico(3-metil-piridin-2-il)-amida en forma de aceite amarillo.

Paso 3:

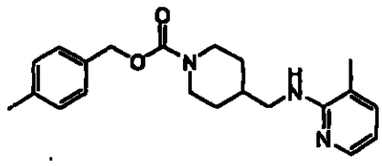
4-metilbencil éster del ácido 4-(3-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-piperidin carboxilico



El ácido piperidin-4- carboxilico(3-metil-piridin-2-il)amida del paso 2 anterior (100mg, 0.46mmol) y N-[4-(metilbenciloxy)-carboniloxy]succinimida (127mg, 0.48mmol) se combinaron en DMF a temperatura ambiente y se agitaron vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante fue luego purificada por preparación de la fase reversible HPLC hasta obtener el 4- metil bencil éster del ácido 4-(3-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilico en forma de aceite transparente.

Paso 4:

4-metil bencil éster del ácido 4-(3-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico

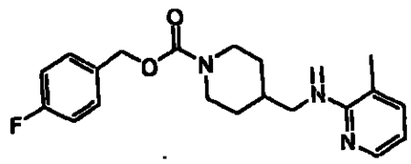


El 4-metil bencil éster del ácido 4-(3-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilico del paso 3 anterior (65mg, 0.18 mmol) se trato con 1M BH_3-THF(1.80mmol, 1.80mL, 1M en THF) durante 10 minutos, y se dejo envejecer a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción fue neutralizada agregando lentamente 2N HCl y agitando vigorosamente durante 30 minutos. La reacción fue basificada con $NaHCO_3$ saturado y extraída con acetato de etilo (2x). Las materias orgánicas combinadas se lavaron con sal muera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y concentraron al vacío, lográndose una espuma blanca la cual fue purificada por cromatografía de silica gel (99:10.1 a 95:5:0.5 CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH) hasta obtener el **EJEMPLO 27** en forma de aceite amarillo.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD):δ 8.00 (d, J=2.47Hz, 1H, Pyr-*H*), 7.26-7.15 (m, 6H, Pyr-*H*, Ar-*H*),.6.88 (dd, J=7.03Hz, 5.12Hz, Pyr-*H*),5.08 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.18 (brs, 2H, C*H*H), 3.39 (brs, 2H, C*H*$_2$N), 2.78 (brs, 2H, C*H*H), 2.35(s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 1.90-1.60 (m, 3H, C*H*H, C*H*),1.30-1-10 (m, 4.16Hz, 2H, C*H*H) . M.S. (M+1): 354.41

EJEMPLO 28:

4-Fluorobencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato

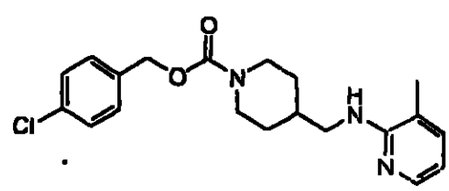


El compuesto de piperidina (600mg, 2.74mmol)del **EJEMPLO 27**, paso 2, se trato de acuerdo con los pasos 3 y 4 del EJEMPLO 27, excepto que el N-[4-(fluorobenciloxy)-carboniloxy]succinimida (805mg, 3.01mmol) se utilizó en lugar del N-[4-(metilbenciloxy)-carboniloxy]succinimida en el paso 3 hasta obtener 4-Fluorobencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato en forma de aceite transparente.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 7.99 (d, J=4.29Hz, 1H, Pyr-*H*), 7.34-7.31 (m, 2H, Ar-*H*), 7.20-7.18 (m, 1H, Pyr-*H*), 7.05-7.00 (m, 1H, Pyr-*H*),.6.50 (dd, J=7.13Hz, 5.12Hz, 2H, Ar-*H*), 5.08 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.22 (brs, 3H, C*H*H, N*H*), 3.38 (brs, 2H, C*H*$_2$N), 2.77 (brs, 2H, C*H*H), 2.06(s, 3H, CH_3), 1.84-1.77 (m, 3H, C*H*H, C*H*),1.26-1-12 (m, 2H, C*H*H) . M.S. (M+1): 358.35.

EJEMPLO 29:

4-Clorobencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato



El compuesto de piperidina (600mg, 2.74mmol) del **EJEMPL 27**, paso 2, se trato de acuerdo con los pasos 3 y 4, excepto que el N-[4-(clorobenciloxy)-carboniloxy]succinimida (855mg, 3.01mmol) se utilizó en lugar del N-[4-(metilbenciloxy)-carboniloxy]succinimida en el paso 3 hasta obtener 4-clorobencil 4- {[(3-metil-2-piridinil)amino]metil}-1-piperidincarboxilato en forma de aceite transparente.

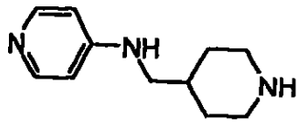
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 7.99 (d, J=4.90Hz, 1.23Hz, 1H, Pyr-*H*), 7.32-7.27 (m,4H, Ar-*H*), 7.20-7.18 (m, 1H, Pyr-*H*), 6.50 (dd, J=7.18Hz, 5.08Hz, 1H, Pyr-*H*), 5.08 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar), 4.20 (brs, 3H, C*H*H, N*H*), 3.38 (brs, 2H, C*H*$_2$-N), 2.78 (brs, 2H, C*H*H), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.90-1.72 (m, 3H, C*H*H, C*H*),1.26-1-12 (m, 2H, C*H*H) . M.S. (M+1): 374.31.

EJEMPLO 30:

3-Fluorobencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato

Paso1:

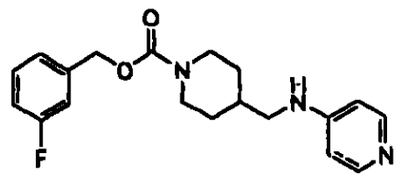
N-(4-piperidinylmetil)-4-piridinamina



Bencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato (**EJEMPLO 1**) (7g, 21mmol) se disolvió en etanol absoluto (150mL) con 10% de paladio sobre carbono (700mg) y se agitó bajo una 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se filtró y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida hasta lograr la N-(4-piperidinilmetil)-4-piridinamina en forma de aceite transparente que se utilizó sin más purificaciones.

Paso 2:

3-Fluorobencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato

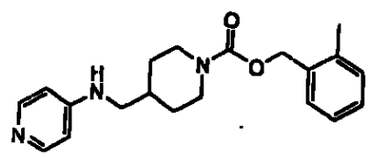


El 3-Fluorobencil alcohol (30mg, 0.24mmol) se trato con trifosgeno (24mg, 0.08mmol) y N-(4-piperidinilmetil)-4-piridinamina (50mg, 0.26mmol) y se envejeció a 40°C durante 45 minutos. La solución de la reacción resultante se dividió entre 0.5M NaOH y acetato de etilo. Los materiales orgánicos se separaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El aceite resultante fue purificado por HPLC preparatorio hasta obtener la sal TFA del EJEMPLO 30 en forma de aceite amarillo. M.S. (M+1): 3.44.36.

Los siguientes **EJEMPLOS 32-36** se prepararon según se describió anteriormente en el **EJEMPLO 30**, pero sustituyendo el 3-fluorobencil alcohol por el alcohol apropiado.

EJEMPLO 31.

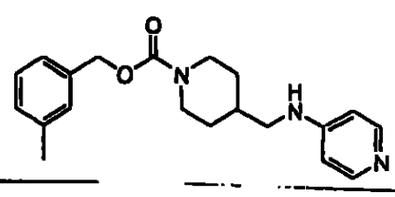
2-Metilbencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato



M.S. (M+1): 3.40.38.

EJEMPLO 32:

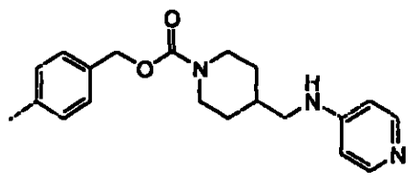
3-Metilbencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato



M.S. (M+1): 3.40.39

EJEMPLO 33:

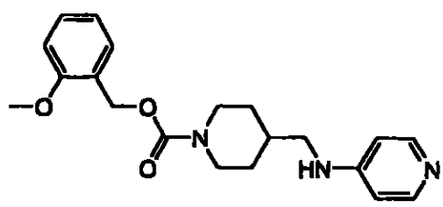
4-Metilbencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato



M.S. (M+1): 3.40.29

EJEMPLO 34:

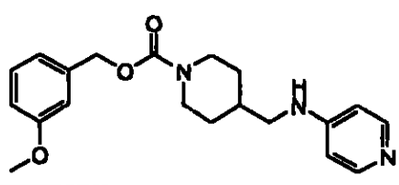
2-Metoxybencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato



M.S. (M+1): 3.56.37

EJEMPLO 35:

3-Metoxybencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato

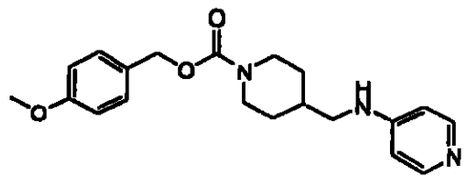


M.S. (M+1): 3.56.37

EJEMPLO 36:

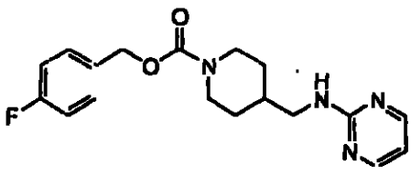
4-Metoxybencil 4- [(4-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato

M.S. (M+1): 3.56.36



EJEMPLO 37:

4-Fluorobencil 4- [(2-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato

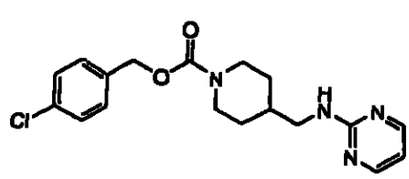


El Bencil 4- [(2-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato (EJEMPLO 16) fue hidrogenado según se describió en el EJEMPLO 30, paso 1. El tratamiento con N-[4-(fluorobenciloxy)carboniloxy]succinimida según se describió en el EJEMPLO 27, paso 3, permitió obtener el 4-Fluorobencil 4- [(2-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.26 (d, J=4.89Hz, 2H, Pyr-*H),* 7.35-7.27 (m,2H, Ar-*H),* 7.05-7.01 (m, 2H, Ar-*H*), 6.53 (t, J=4.76Hz, 1H, Pyr-*H),* 5.45 (brt, J=5.73Hz, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar*),* 4.20 (brd, J=27.6Hz, 2H, C*H*H), 3.32 (t, J=6.22Hz, 2H, C*H*$_2$-N), 2.77 (brs, 2H, C*H*H), 1.83-1.75 (m, 3H, C*H*H, C*H),*1.26-1-15 (m, 2H, C*H*H) . M.S. (M+1): 345.35.

EJEMPLO 38:

4-Clorobencil 4- [(2-piridinilamino]metil]-1-piperidincarboxilato



El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 37, excepto que se sustituyo N-[4-(fluorobenciloxy)carboniloxy]succinimida por N-[4-Clorobenciloxy)carboniloxy]succinimida.

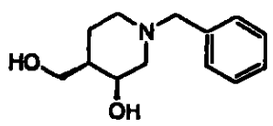
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$):δ 8.25 (d, J=4.75Hz, 2H, Pyr-*H)*, 7.33-7.27 (m,4H, Ar-*H)*, 6.51 (t, J=4.84Hz, 1H, Pyr-*H)*, 5.77 (bs, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, C*H*$_2$-Ar*)*, 4.18 (brs, 2H, C*H*H), 3.32 (brt, J=6.12Hz, 2H, C*H*$_2$-N), 2.77 (brs, 2H, C*H*H), 1.84-1.75 (m, 3H, C*H*H, C*H)*,1.26-1-12 (m, 2H, C*H*H) . M.S. (M+1): 361.32.

EJEMPLO 39:

Bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxílico

Paso 1:

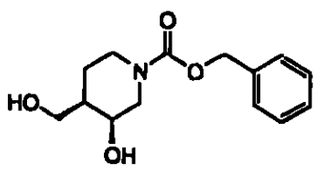
1-bencil-4-hidroximetil-piperidina-3-ol



El borohidruro de sodio (40g) se adiciono en porciones a una solución revuelta de hidrocloruro de etil N-bencil-3-oxopiperidina-4-carboxilato (23.6g, 90mmol) en metanol (500mL) durante 2 horas. Se adiciono el agua (300mL) lentamente y la mezcla se agitó durante 15 minutos y luego los elementos orgánicos se evaporaron. El residuo se dividió entre DCM y agua(x3), y luego las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhídrido, y el solvente se evaporo hasta obtener el producto 1-bencil-4-hidroximetil-piperidina-3-ol en forma de mezclas de cis/trans, que se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. M.S. (M+1): 222.

Paso 2:

Bencil éster del ácido 3-Hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carboxilico

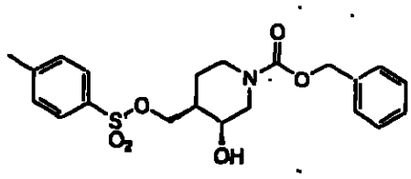


Una solución del 1-bencil-4-hidroximetil-piperidina-3-ol tomada del paso 1 anterior (13.5g) en metanol (450mL) se hidrogeno a 50psi en 20% de hidroxido de paladio sobre carbón vegetal (10g) durante 48 horas en 3 batches. Las mezclas de reacción combinada se filtraron y este filtrado se evaporo hasta obtener un aceite. Esta mezcla se disolvió en agua (100mL) y dioxano (100mL), se enfrió a 5°C y el cloroformato de bencil (7.8mL) se adiciono lentamente, agregando 1MNaOH para mantener un pH de 10-11. Después de 30 minutos, el baño de enfriamiento se suspendió y la mezcla de reacción se revolvió durante 30 minutos. Esta mezcla de reacción se concentró para retirar el dioxano y el residuo se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos combinados se lavaron con sal muera y se secaron en sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporo hasta obtener una mezcla de productos bencil éster cis y trans del ácido 3-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carboxilico.

La purificación por medio de cromatografía de columna flash (80%EtOAc hexano hasta 5% MeOH EtOAc) produjeron el isomero superior Rf cis (mayor) y el isomero inferior Rf trans (menor). M.S.(M+1): 266.

Paso 3:

Bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-1-piperidina-1-carboxílico

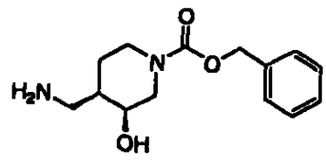


Una solución del bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carboxilico del paso 2 anterior (7.65g) en cloroformo (200mL) se trato con piridina (2.6mL) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (6.05g) y luego la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. Una cantidad extra de piridina (o.85mL) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (2.0g) se adicionaron a la reacción enfriada y el calentamiento se continuo durante otras 24 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y luego se lavo con 10% de solución acuosa del ácido cítrico y agua, se seco en sulfato de sodio anhídrido y luego el

solvente se evaporo hasta obtener después de la cromatografía de columna de flash el bencil éster del ácido (cis)-3-hidroxi-4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)piperidina-1-carboxilico.

Paso 4:

Bencil éster del ácido (Cis)-4-aminometil-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilico

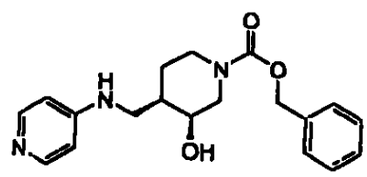


Una solución del compuesto tosilato (6.80g) del paso 3 anterior se disolvió en DMF (50mL) y se trato con ácido de sodio (3.16).La mezcla de reacción fue luego calentada a 50°C durante 48 horas, se enfrío a temperatura ambiente, se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso diluido y EtOAc. La capa orgánica se lavo con sal muera, se seco en sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporo hasta obtener el ácido (5.23g), el cual se disolvió en THF (50mL) y luego se trato con trifenilfosfina (14.07g) y agua (3.25mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y los elementos volátiles se evaporaron para que luego el residuo se purificara mediante cromatografía de columna de flash (DCM hasta 80/20/2 DCM MeOH NH4OH) hasta obtener el Bencil éster del ácido (Cis)-4-aminometil-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilico en forma de aceite.

M.S.(M+1): 265.

Paso 5:

Bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico



Una mezcla del bencil éter del ácido cis -4-aminometil-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilico (245mg) tomada del paso 4 anterior, 4-cloropiridina (105mg) e

isopropanol (0.4mL) se calentaron a 120°C en una vial sellada durante 24 horas, dejándose enfriar a temperatura ambiente y luego los solventes se evaporaron. La mezcla cruda resultante fue purificada por medio de cromatografía de columna de flash (DCM hasta 80/20/2 DCM MeOH NH4OH) hasta obtener bencil éster impuro del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico. Este último se purificó mediante fase reversiva preparativa HPLC (95% H_2O 5%MeCN hasta 100% MeCN que contenían ambos 0.1% de TFA). La evaporación produjo un aceite que se dividió entre DCM y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporaron hasta obtener un sólido blanco.

M.S.(M+1): 342.

EJEMPLO 40:

Bencil éster del ácido (-)-(Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico y bencil éster del ácido (+)-(cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1- caboxilico.

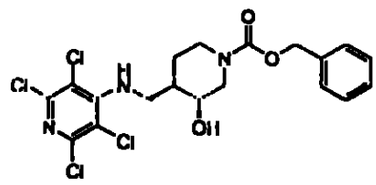
Los enantiomeros del bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico se separaron por medio del HPLC preparativo en una columna Chiralpak® AD, eluyendose con 70% (0.1% dietilamina en hexano) 30% isopropanol hasta obtener el enanciomero de elusión anterior (-) seguida por el enanciomero (+).

EJEMPLO 41:

4-Metil-bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico

Paso 1:

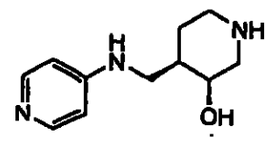
Bencil éster del ácido 3-hidroxi-4-[(2,3,5,6,-tetracloro-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico



Se agrego una cantidad de 2,3,5,6,-tetracloro-4-nitropiridina (S.M. Roberts et al., J. Chem. Soc. C, 2844-2848(1968)) (1.7g, 6.5 mmol) a una solución de bencil éster del ácido (cis)-4-aminometil-3-hidroxi-piperidina-1- carboxilico (1.71g, 6.49mmol) y N-metilmorfolina (0.785mL, 7.15mmol) en THF (50mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se revolvió durante18 horas a temperatura ambiente, luego se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seco en sulfato de sodio anhidrido y el solvente se evaporo hasta obtener el producto crudo purificado por cromatografía de columna de flash (20%-80% EtOAc hexano) hasta obtener Bencil éster del ácido 3-hidroxi-4-[(2,3,5,6,-tetracloro-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico. M.S.(M+1): 478.

Paso 2:

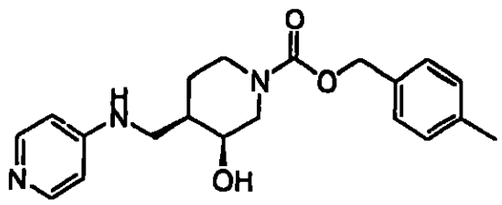
4-(Piridin-4-ilaminometil)-piperidin-3-ol



Una suspensión del compuesto bencil éster del ácido 3-hidroxi-4-[(2,3,5,6,-tetracloro-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico del paso 1 anterior (1.64g) y carbonato de potasio (6g) en etanol (200mL), se hidrógeno a 60psi en 1g del 10% de paladio sobre carbon vegetal durante 5 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y los sólidos se lavaron muy bien con etanol. El filtrado se evaporo, se capto el 40% MeOH DCM y se refiltró. El filtrado se evaporo hasta obtener el producto crudo 4-(piridin-4-ylaminometil)-piperidin-3-ol utilizado sin posterior purificación.

Paso 3:

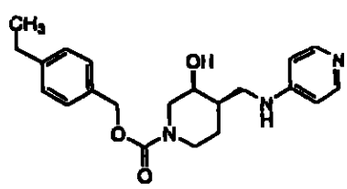
4-Metil-bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico



Una suspensión del 4-(Piridina-4-ilaminometil)-piperidina-3-ol tomada del paso 2 anterior (0.076g, 0.367mmol) en DMF (1.5mL) se trato con éster 4-metil-bencil del éster ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il carbónico (0.097g, 0.37mmol) (INTERMEDIO 1 A) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla fue luego dividida entre solución diluida de carbonato de sodio y EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio y sal muera, secada en sulfato de sodio anhidrido y luego el solvente se evaporo hasta obtener un producto crudo. La purificación por medio de cromatografía de columna de flash (DCM hasta 80/20/2 DCM MeOH NH4OH) produjo el compuesto 4-Metil-bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico.

EJEMPLO 42:

4-Etil-bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico

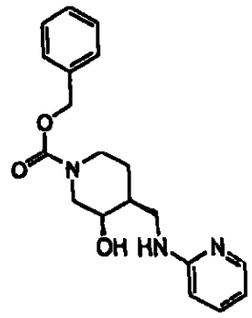


El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPL 41,paso 3, pero sustituyendo el éster 4-metil-bencil-éster ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il

carbónico por éster 4-etil-bencil éster-ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il crabónico (INTERMEDIO 1D) M.S. (M+1): 370.

EJEMPLO 43:

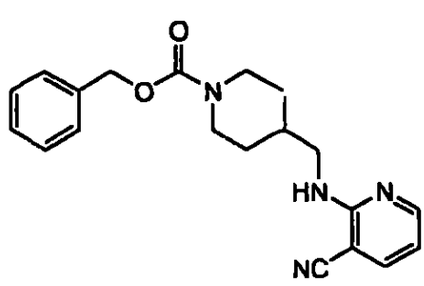
Bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-2-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico



Una mezcla de bencil éster del ácido (cis)-4-aminometil-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilico (0.1 g, 3.78mmol) y 2-fluoropiridina (0.25mL) se calentó a 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavo con sal muera, se seco en sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporo hasta obtener un producto crudo de bencil éster del ácido (Cis)-3-hidroxi-4-(piridin-2-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico, que fue purificado por cromatografía de columna de flash (50% EtOAc hexano hasta 5% MeOH EtOAc) M.S. (M+1): 342

EJEMPLO 44:

Bencil éster del ácido 4-[(3-Ciano-piridin-2-ilamino)metil]-piperidina-1-carboxilico



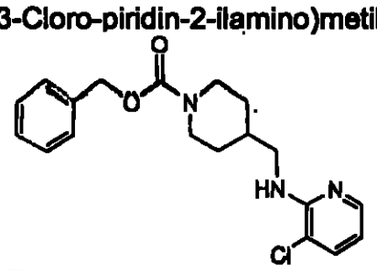
Una mezcla de bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, paso 1**) (1 g, 4.03mmol) y 3-cianopiridina (0.25mL) se calentó a 100°C durante 30

minutos. La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc y pH5.2de buffer citrato. La capa orgánica se lavo con sal muera, se seco en sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporo hasta obtener un sólido que se revolvió con 5mL éter y 0.5mL EtOAc durante 1 hora y se filtró para obtener el compuesto del titulo en forma de sólido.

M.S. (M+1): 351.

EJEMPLO 45:

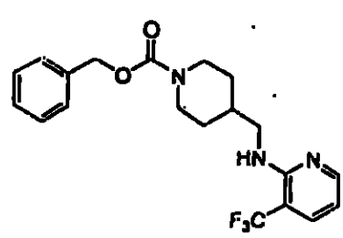
Bencil éster del ácido 4-[(3-Cloro-piridin-2-ilamino)metil]-piperidina-1-carboxilico



Una mezcla de bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, paso 1**) (1 g, 4.03mmol) y 2,3-dicloropiridina (0.25mL) se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y dividida entre EtOAc y pH5.2de buffer citrato. La capa orgánica se lavo con sal muera, se seco en sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporo hasta obtener un producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna de flash (5-50%EtOAc hexano) produjo el compuesto del titulo. M.S. (M+1): 360

EJEMPLO 46:

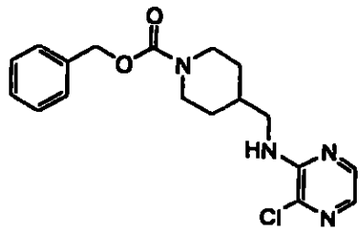
Bencil éster del ácido 4-[(3-Trifluorometil-piridin-2-ilamino)metil]-piperidina-1-carboxilico



Una mezcla de bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 13, paso1) (1 g, 4.03mmol) y 2-cloro-3-trifluorometilpiridina (0.25mL) se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejo enfriar y se dividió entre EtOAc y pH5.2 de buffer citrato. La capa orgánica se lavo con sal muera, se seco en sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporo hasta obtener un producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna de flash (5-50%EtOAc hexano) permitió obtener el compuesto del titulo. M.S. (M+1): 394.

EJEMPLO 47:

Bencil éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico



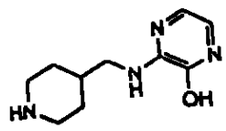
Una mezcla de bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 13, paso1) (1.25 g, 5.04mmol) y 2,3-dicloropirazina (0.25mL) se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejo enfriar y se dividió entre EtOAc y buffer de citrato pH5.2. La capa orgánica se lavo con sal muera, se seco en sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporo hasta obtener un producto crudo. La purificación por medio de cromatografía de columna de flash (5-50%EtOAc hexano) permitió obtener el compuesto del titulo. M.S. (M+1): 361.

EJEMPLO 48:

Bencil éster del ácido 4-[(3-Hidroxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico

Pas 1:

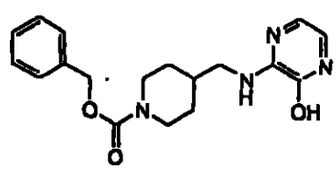
3-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-pirazin-2-ol



El bencil éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico (EJEMPLO 47) (2.21 g, 6.12mmol) y 3M HCl (2000mL) se calentaron al reflujo durante 18 horas, se enfriaron a temperatura ambiente y los elementos volátiles se evaporaron. El residuo fue azeotropado con etanol (3x100mL) y luego se revolvió con 50mL éter por 1 hora, se filtró y el sólido se seco hasta obtener un sólido en crema

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-[(3-Hidroxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico



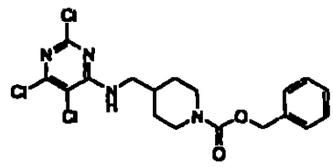
A una solución de 3-[(piperidin-4-ilmetil)-amino-pirazin-2-ol del paso 2 anterior (0.278g, 1.021mmol) en DMF (5mL) se le agrego trietilamina (0.356mL, 2.55mmol), seguido por N-(benziloxicarboniloxi)succiinimida (0.305g, 1.23mmol). La mezcla de reacción resultante se revolvió a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con agua y sal muera, secada en sulfato de sodio anhídrido y el producto crudo fue purificado por cromatografía de columna de flash (50%EtOAc hexano hasta 5% MeOH EtOAc) y luego obtener un aceite que se solidifico en reposo. M.S. (M+1): 343.24.

EJEMPLO 49:

Bencil éster del ácido 4-[(5-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico

Paso 1:

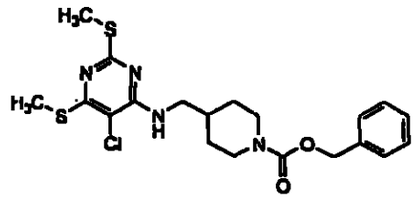
Bencil éster del ácido 4-[(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico



A una solución de bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 13, paso1) y N,N-diisopropiletilamina (2.6g, 20mmol) en THF (40mL) a -78°C se le agrego una solución de tetracloropirimidina (4.4, 20mmol). El baño de enfriamiento se retiro y la solución se revolvió durante 45 minutos. La solución se concentró y purifico por filtrado a través de una almohadilla de silica gel utilizando éter.

Paso 2:

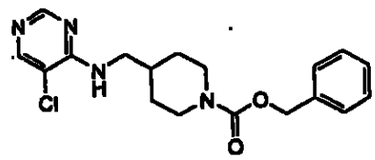
Bencil éster del ácido 4-[(5-cloro-2,6-bis-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico



Al bencil éster del ácido 4-[(2,5,6, tricloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (1g, 2,330mmol) en DMF se le agrego tiometoxido de sodio (0.4g,5.8mmol). La mezcla de la reacción resultante se revolvió durante 2 horas y neutralizo con cloruro de amonio acuoso. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4), concentró y purifico con cromatografía de silica gel (éter/hexanos).

Paso 3.

Bencil éster del ácido 4-[(5-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico



El Bencil éster del ácido 4-[(5-cloro-2,6-bis-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico (1.0g, 2.2mmol) se suspendió en etanol (15mL) y se adicionó acetato de etilo hasta obtener una solución homogénea, y se le agregó el sobrante del níquel Raney. La mezcla resultante de esta reacción se revolvió durante la noche y se agrego más níquel Raney y luego esta mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla fue filtrada y los sólidos se lavaron con acetato de etanol/etil caliente varias veces. Los compuestos orgánicos se concentraron y el residuo resultante se purifico mediante cromatografía de silica gel (isopropanol/cloruro de metileno). El producto se disolvió en éter y se trató con HCl en éter (2.2mmol) para formar la sal HCl que se recolecto por filtración. La sal de hidrocloruro del bencil éster del ácido 4-[(5-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxilico se recolecto por filtración en forma de sólido incoloro.

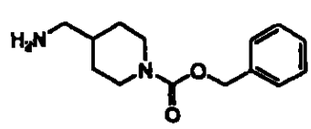
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD):δ 8.67.(s, 1h, pirimidina), 8.45 (s, 1h, pirimidina), 7.32 (m, 5h, Ar), 5.10 (s, 2h, C*H*H), 4.15 (d, J= 13.0Hz, 2h, C*H*H), 3.58(d,J= 7.2 Hz, 2h, C*H*H), 2.83 (m, 2h, C*H*H), 1.97 (m, 1h, CH), 1,74 (d, J=12.0Hz, 2h, C*H*H). M.S. (M+1): 361.3

EJEMPLO 50:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Hidroximetil-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico

Paso 1:

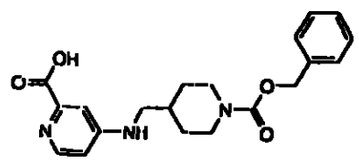
Bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato



Se calentaron 4-(aminometil)piperidina (40g, 350mmol) y benzaldehido (37.3 mL, 368mmol) en tolueno (600mL) al reflujo bajo condiciones de dean stark. durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 500mL de diclorometano. La solución se enfrió a 5°C y se trato con N-(benziloxicarboniloxi) succinimida (91.7g, 368mmol). Después de 10 minutos el baño de enfriado se retiro y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora, Los solventes se evaporaron y el residuo se revolvió con 400mL THF y 400mL 2M HCl por 1 hora. La mezcla se concentró para remover las materias orgánicas y se extrajo con éter (3x300mL).La fase acuosa se ajusto a pH14 con 50% NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con sal muera y agua, se seco en sulfato de sodio anhídrido, y el solvente se evaporaron hasta obtener el compuesto bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato.

Paso 2:

Ácido 4-[(1-Benziloxicarbonil-piperidn-4-ilmetil)-amino]-piridina-2-carboxilico

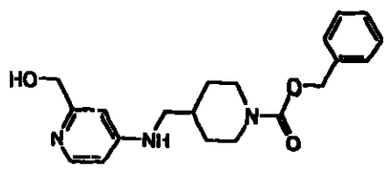


A una solución de ácido 4-cloropicolinico (0.8gm, 0.0051mol) en DMSO (4mL) se le agrego bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato 82.5 gm, 0.010mol) y la mezcla se calentó a 140°C durante 18 horas. La reacción se enfrió y diluyo con 10% de bicarbonado de sodio (100mL) y se lavo con éter (2x 25 mL). El extracto acuoso se lavo con diclorometano (3x50mL), y el extracto de diclorometano se seco en sulfato de sodio y se concentró hasta lograr un aceite (2.4gm). El aceite fue cromatografiado en silica utilizando diclorometano/metanol/ácido acético/agua-90/10/1/1 para obtener ácido 4-[(1-Benziloxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-piridina-2-carboxilico.

^{1}HNMR 400MHz, (δ, DMSO)δ: 8.98.(s, 1H); 8.2-8.0 (m, 1H); 7.6-7.2 (m, 5H), 7.01(brs, 1H); 5.08 (s, 2H); 2.80(brs, 2H); 1.8-1.6 (m, 3H); 1.3-1.1 (m, 2H). M.S. (M+1): 370.

Paso 3:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Hidroximetil-piridin-4-ilamino)-metil]-pipeiridina-1-carboxilico



A una solución a 0°C de ácido 4-[(1-benziloxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-piridine-2-carboxilico (0.59gm, 0.0016mol) en THF (2mL) se le agrego bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato 82.5 gm, 0.010mol) y la mezcla se calentó a 140°C durante 18 horas. La reacción se enfrió y diluyo con 10% de bicarbonato de sodio (100mL) y se lavo con éter (2x 25 mL). El extracto acuoso se lavo con diclorometano (3x50mL), y el extracto de diclorometano se seco en sulfato de sodio y se concentró hasta lograr un aceite (2.4gm). El aceite fue cromatografiado en silica utilizando diclorometano/metanol/ácido acético/agua-90/10/1/1 para obtener ácido 4-[(1-Benziloxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-piridina-2-carboxilico.

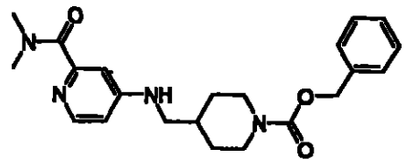
^{1}HNMR (400MHz, CDCL3)δ: 8.13 (d, 1H, J=6.8Hz); 7.5-7.1 (m, 5H); 6.35 (m, 2H); 5.12 (s, 2H); 461 (s, 2H); 4.20 (brm, 3H); 3.08 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 1.8-1.6 (m, 3H); 1.3-1.1 (m,2H) M.S. (M+1): 356

EJEMPLO 51:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Dimetilaminoetil-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico

Paso 1:

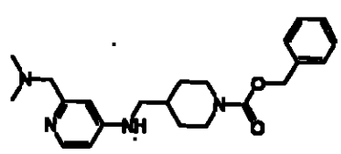
Bencil éster del ácido 4-[(2-Dimetilcarbamoil-piridin-4-ilamino)-metil]-pipeiridina-1-carboxilico



A una mezcla de ácido 4-[(1-Benziloxicarbonil-piperidn 4-[(2-Dimetilcarbamoil-piridin-4-ilamino)-metil]-pipeiridina-1-carboxilico-4-ilmetil)-amino]-piridina-2-carboxilico (**EJEMPLO 50, paso 2**), (50mg, 0.000135mol), hidrato de1-hidroxibenzotriazola (31mg.,0.0002mol), 2.0M dimetilamina/THF (0.100mL, 0.0002mol) y trietilamina (0.048mL, 0.0002mol) en DMF (2mL) se agregaron hidrocloruro 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (39 mg, 0.0002mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla fue neutralizada en agua (10mL) y extrajo con acetato de etilo (20mL). El acetato de etilo extraído se lavo con 10% de bicarbonato de sodio acuoso (10mL), sal muera (5mL), se seco en sulfato de sodio y se filtró. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo cromatografiado (fase reversa C-18 utilizando acetonitrilo/0.1% de ácido trifluoroacético en agua) hasta obtener bencil éster del ácido 4-[(2-Dimetilcarbamoil-piridin-4-ilamino)-metil]-pipeiridina-1-carboxilico como su sal trifluoroacetato. M.S.(M+1): 397

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Dimetilaminometill-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico

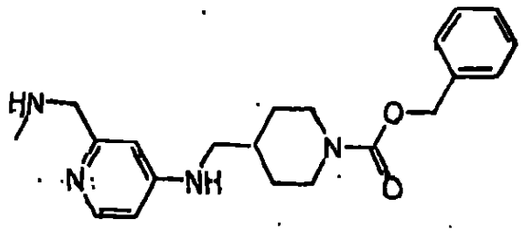


Al bencil éster del ácido 4-[(2-Dimetilcarbamoil-piridin-4-ilamino)-metil]-pipeiridina-1-carboxilico (28mg, 0.05mmol) se le agrego una solución de 1.0M borano-tetrahidrofurano (2mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Esta reacción fue neutralizada con 1N HCl (2ml) y concentrada al vacío hasta lograr un aceite. La cromatografía de fase reversa (C-18 utilizando acetonitrilo/0.1% ácido trifluoroacético en agua) produjo en la concentración al vacío el **EJEMPLO 51.**

^{1}HNMR (400MHz, CD_3ODδ: 8.10 (m- 1H); 7.4-7.2 (m, 5H); 7.2 (m, 2H); 5.12 (s, 2H); 4.41 (s, 2H); 4.18(m, 2H); 3.30 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 1.8-1.6 (3H); 1.3-1.1 (m,2H) M.S. (M+1): 383.

EJEMPLO 52:

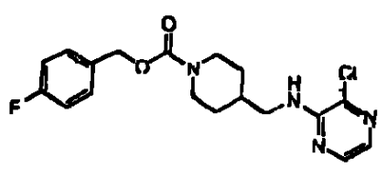
Bencil éster del ácido 4-[(2-metilaminometill-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico



El compuesto del título se preparó de manera similar al **EJEMPLO 51**, excepto que se sustituyo el dimetilamina por metilamina en el paso 1. M.S. (M+1): 369.

EJEMPLO 53:

4-fluoro- bencil éster del ácido 4-[(3-cloro-pirazina-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico



A 2,3-dicloropirazina (0.160mg, 0.00107mol) se le agregó 4-fluorobencil-4-(aminometil/piperidina-1-carboxilato (INTERMEDIO 2C) (0.86cm. 0.00322mol) y la

mezcla resultante se calentó en nitrógeno a 110°C durante 30 minutos. La reacción se dejo enfriar, se diluyó con acetato de etilo (50mL) y se lavo con 10% de sodio acuoso/ácido cítrico pH 5.2 (3x30mL) y 10% de bicarbonato de sodio acuoso (30mL). El extracto de acetato de etilo se seco en sulfato de sodio, se filtró mediante una almohadilla de silica y se concentró hasta lograr un aceite. La cristalización a partir del éter/hexano produjo 4-fluoro- bencil éster del ácido 4-[(3-cloro-pirazina-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxilico.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO d_6) δ: 7.99 (d, 1H, J=2.7 Hz); 7.52 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.41 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.39 (d, 1H, J=5.7Hz), 7.19 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.1-0.9 (m, 2H).

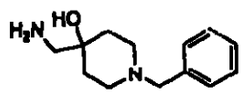
M.S. (M+1): 379.

EJEMPLO 54:

Sal TFA bencil éster del ácido 4-Hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxílico

Paso 1:

4-Aminometil-1-bencil-piperidin-4-ol



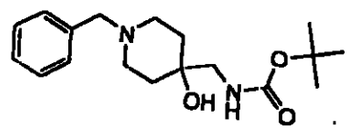
Una mezcla de 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-4-carbonitrilo (5.00g, 19.78mmol) y BH_3.THF (59.35mmol, 59.35mL, 1M en THF) se calentó a 80°C durante 1 hora. Luego se enfrió a 0°C y se neutralizó con HCl concentrado (20mL), y la solución de reacción fue luego agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción fue basificada con 10N NaOH hasta lograr un pH 8 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua (50mL), salmuera (30mL), y se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y concentraron al vacío hasta lograr 4-aminometil-1-bencil-piperidin-4-ol.

M.S. (M+1): 221.31

~~474~~
167

Paso 2:

4-BOC-aminometil-1-bencil-piperidin-4-ol

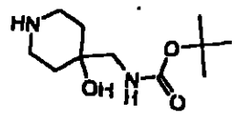


A una solución enfriada (0°C), revuelta de 4-aminometil-1-bencil-piperidin-4-ol (4.00g,18.16mmol) en CH_2Cl_2 seco (40mL), bajo N_2 se le agregó lentamente BOC_2O (4.36G, 19.97mmol) disuelto en CH_2Cl_2 seco (5mL). El baño de hielo se retiro y la solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, para luego concentrarse al vacío. El residuo es purificado por cromatografía de silica gel, 1-10 (10% NH_4OH en MeOH) / 99-90 CH_2Cl_2) hasta obtener 4-BOC-aminometil-1-bencil-piperidin-4-ol.

M.S. (M+1): 321.41

Paso 3:

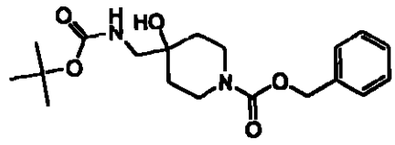
4-BOC-aminometil-piperidin-4-ol



Una mezcla de 4-BOC-aminometil-1-bencil-piperidin-4-ol (0.50g, 1.56mmol), $Pd(OH)_2$ (20% en carbono, 0.05g) en etanol absoluto (15mL) se agitó bajo una atmósfera de 60psi H_2 durante 3 horas. La reacción fue filtrada y concentrada y produjo 4-BOC-aminometil-piperidin-4-ol. M.S. (M+1): 231.28

Paso 4:

4-BOC-aminometil-1-CBZ-piperidin-4-ol

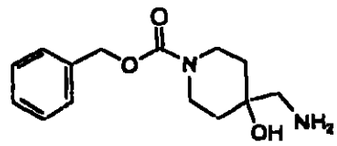


A una solución enfriada (0°C), revuelta de 4-BOC-aminometil-piperidin-4-ol (0.35g, 1.52mmol) en CH_2Cl_2 seco (5mL), bajo condiciones de N_2 se le agregó lentamente CBZ-Cl (0.24mL, 1.67mmol), seguida de trietilamina (0.42mL, 3.04mmol). El baño de hielo fue retirado y la solución de reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se concentró al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (10 CH_2Cl_2: 1-20 IPA: 89-10 hexano) hasta obtener 4-BOC-aminometil-1-CBZ-piperidin-4-ol.

M.S.(M+1):365.39.

Paso 5:

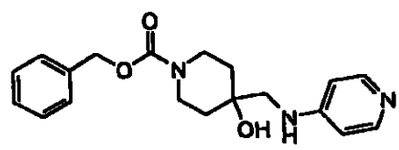
4-aminometil-1-CBZ-piperidin-4-ol



A una solución agitada de 4-BOC-aminometil-1-CBZ-piperidin-4-ol (0.50g, 1.37mmol) en CH_2Cl_2 seco (3mL) se le agregó lentamente ácido trifluoroacético (3mL). La solución de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y luego se concentró al vacío. El residuo fue disuelto en acetato de etilo (100mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (20mL), agua (20mL), salmuera (10mL), y se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró hasta obtener 4-aminometil-1-CBZ-piperidin-4-ol- M.S.(M+1): 265.32.

Paso 6

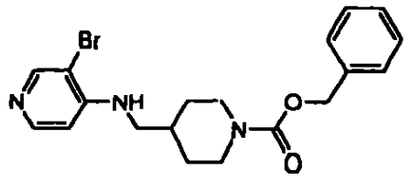
Bencil éster del ácido 4-Hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxilico *sal TFA



Una solución de 4-aminometil-1-CBZ-piperidin-4-ol (0.10g, 0.38mmol), 4-bromo-piridina (0.06g, 0.38mmol) en IPA (2 mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado de reacción durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (100mL), se lavó con $NaHCO_3$ sat. Aq. (20mL), agua (20 mL), salmuera (10mL), y se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase reversa hasta obtener bencil éster del ácido 4-hidroxi-4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxílico como sal TFA. M.S. (M+1): 342.35.

EJEMPLO 55:

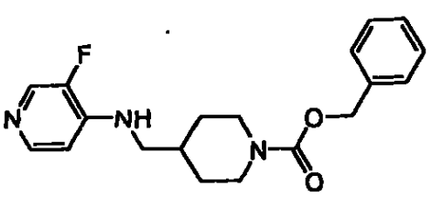
Bencil éster del ácido 4-[(3-Bromo-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Una mezcla de bencil-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, Paso 1**, 0.20g, 0.81mmol), 3,4-dibromo-piridina (*Chem. Abstracts,* 58:5627) (0.19g, 0.81mmol) en IPA (0.5mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado de reacción durante 7 horas, y luego se concentró al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (DCM IPA hexano)) hasta obtener bencil éster del ácido 4-[(3-Bromo-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico. M.S. (M+1):405.27

EJEMPLO 56:

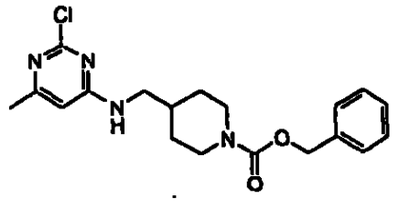
Bencil éster del ácido 4-[(3-Fluoro-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico sal TFA



Una mezcla de bencil-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPL 13, Paso 1**, 0.20g, 0.81mmol), 3-fluoro-4-yodo-piridina (*Tetrahedron*, 49:49-64(1993) (0.18g, 0.81mmol) en IPA (0.1mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado de reacción durante 100 horas, y luego se concentró al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de fase reversible hasta obtener bencil éster del ácido 4-[(3-fluoro-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico en forma de sal TFA. M.S. (M+1):344.36.

EJEMPLO 57:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Cloro-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



A una solución revuelta de 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (3.61g, 22.15mmol), trietilamina (7.02mL, 50.34mmol) en DMF (15mL) se le agregó lentamente bencil-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, Paso 1**, 5.00g, 20.13mmol). la solución de la reacción resultante se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con etil acetato (400mL), se lavó con agua (3 x 30mL), salmuera (30mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (20 – 80% etil acetato en hexano) hasta obtener bencil éster del ácido 4-[(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

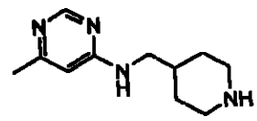
M.S. (M+1):375.36

EJEMPLO 58:

Bencil éster del ácido 4-[(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

Paso 1:

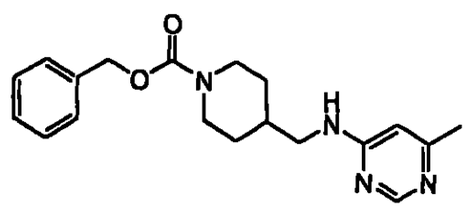
4-[(6-Metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina



Una mezcla de bencil éster del ácido 4-[(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 57**, 0.50g, 1.33mmol), Pd/C (10%, 0.05g) en etanol absoluto (15mL) se agitó fuertemente bajo una atmósfera de H_2 durante 6 horas. La reacción filtrada y concentrada produjo 4-[(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina. M.S. (M+1): 207.30.

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-[(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

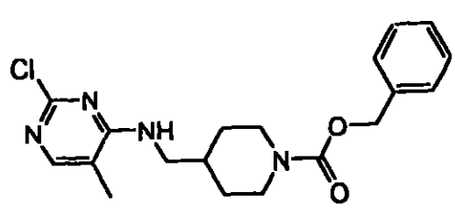


A una solución revuelta de 4-[(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina (0.15g, 0.73mmol), en DMF (1mL) se le agregó bencil éster del ácido carbónico 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il (0.18g, 0.73mmol). La solución de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, luego se concentró al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (90:10:1 DCM MeOH NH4OH) hasta obtener bencil éster del ácido 4-[(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

M.S. (M+1):341.37

EJEMPLO 59:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina (3.61g, 22.15mmol), trietilamina (7.02 mL, 50.34mmil) en DMF (15mL) se le agregó lentamente bencil-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13**, Paso 1, 5.00g, 20.13mmol). La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con acetato de etilo (400mL), se lavó con agua (3 x 30mL), salmuera (30mL), y se seco con Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (20 – 80% etil acetato en hexanos) hasta lograr el bencil éster del ácido 4-[(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

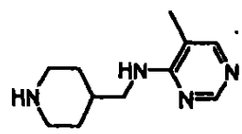
M.S.(M+1): 375.36

EJEMPLO 60:

Bencil éster del ácido 4-[(5-Metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

Paso 1:

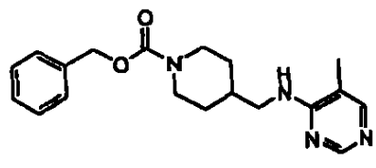
4-[(5-Metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina



Una mezcla de bencil éster del ácido 4-[(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 59**, 2.00g, 5.34mmol), Pd/C (10%, 0.20g) en etanol absoluto (15mL) se agitó vigorosamente en una atmósfera de H_2. La reacción filtrada y concentrada produjo 4-[(5-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina. M.S. (M+1): 207.29

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-[(5-Metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



A una solución revuelta de 4-[(5-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina (0.20g, 0.97mmol), en DMF (3mL) se le agregó bencil éster del ácido carbónico 2,5-dioxo-

pirrolidin-1-il éster (0.24g, 0.97mmol). LA solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y luego se concentró *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (1 – 10 (10% NH_4OH en MeOH) / 99 – 90 CH_2Cl_2) hasta obtener bencil éster del ácido 4-[(5-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

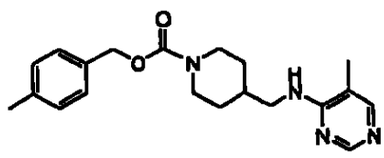
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1h, Pyr), 7.97 (s, 1h, Pyr) , 7.35 (m, 5h, Ar), 5.13 (s, 2h, ArCH_2O), 4.62 (s, 1h, N*H*), 4.22 (br s, 2h, NCH_2CH_2), 3.43 (s, 2h, NHCH_2CH), 2.79 (br s, 2h, NCH_2CH_2), 2.02 (s, 3h, CH_3), 1.86 (m, 1h, C*H*), 1.76 (d, *J*=11.7 Hz, 2h, CHCH_2CH_2), 1.21 (q, J=9.7 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$);

M.S. (M+1): 341.39

Los **EJEMPLOS 61-63** fueron preparados de acuerdo con la descripción dada anteriormente en el **EJEMPLO 60**, pero sustituyendo el bencil éster del ácido carbónico 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster con el análogo sustituido apropiadamente:

EJEMPLO 61:

4-metil-bencil éster del ácido 4-[(5-Metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

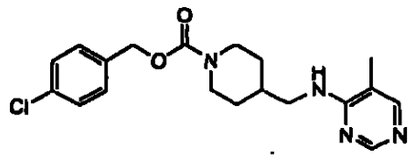


^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1h, Pyr), 7.97 (s, 1h, Pyr) , 7.25 (d, J=8.5 Hz, 2h, Ar) 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2h, Ar), 5.08 (s, 2h, ArCH_2O), 4.62 (s, 1h, N*H*), 4.20 (br s, 2h, NCH_2CH_2), 3.43 (s, 2h, NHCH_2CH), 2.77 (t, J=11.0 Hz, 2h, NCH_2CH_2), 2.35 (s, 3h, PyrCH_3), 2.02 (s, 3h, ArCH_3), 1.84 (m, 1h, CH), 1.74 (d, J=9.7 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$), 1.20 (q, J=10.6 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$);

M.S. (M+1): 355.39.

EJEMPL 62:

4-cloro-bencil éster del ácido 4-[(5-Metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

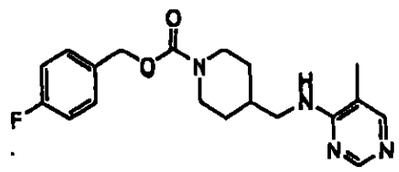


^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1h, Pyr), 7.97 (s, 1h, Pyr) , 7.34-7.26 (m, 4h, Ar), 5.08 (s, 2h, $ArCH_2O$), 4.62 (s, 1h, NH), 4.20 (br s, 2h, NCH_2CH_2), 3.43 (s, 2h, $NHCH_2CH$), 2.79 (br s, 2h, NCH_2CH_2), 2.02 (s, 3h, CH_3), 1.85 (m, 1h, CH), 1.76 (d, J=12.6 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$), 1.20 (q, J=10.0 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$);

M.S. (M+1): 375.35.

EJEMPLO 63:

4-fluoro-bencil éster del ácido 4-[(5-Metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1h, Pyr), 7.96 (s, 1h, Pyr) , 7.38 (dd, J=5.6 & 5.4 Hz, 2h, Ar) 7.08 (t, J=8.7 Hz, 2h, Ar), 5.08 (s, 2h, $ArCH_2O$), 4.14 (d, J=13.3 Hz, 2h, NCH_2CH_2), 6.94 (d, J=6.9 Hz, 2h, $NHCH_2CH$), 2.81 (br s, 2h, NCH_2CH_2), 2.15 (s, 3h, CH_3), 1.95 (m, 1h, CH), 1.74 (d, J=11.4 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$), 1.17 (q, J=9.2 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$);

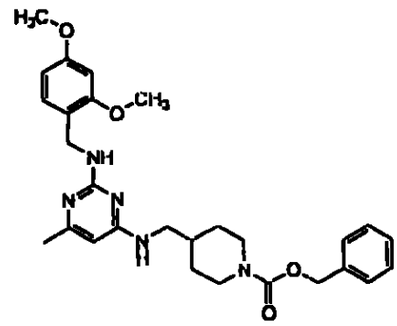
M.S. (M+1): 359.36.

EJEMPLO 64:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

Paso 1:

Bencil éster del ácido 4-{[2-(2,4-Dimetoxi-bencilamino)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-carboxílico.

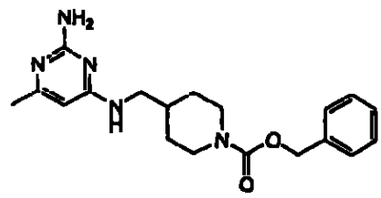


Una solución revuelta de bencil éster del ácido 4-[(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 57**, 0.5g, 1.33mmol) en 2,4-dimetoxi-bencilamina (1.00mL, 6.67mmol) se calentó a 100°C durante 6 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de silica gel [1 – 10 (10% NH_4OH en MeOH) / 99 – 90 CH_2Cl_2] hasta obtener bencil éster del ácido 4-{[2-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-carboxílico.

M.S. (M+1): 506.46.

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



A una solución agitada de bencil éster del ácido 4-{[2-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-carboxílico del **Paso 1** anterior (0.4g, 0.79mmol) en CH_2Cl_2 (5mL) se agregó ácido trifluoroacético (1mL). La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró *al* vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (1 – 10 (10% NH_4OH en MeOH) / 99 – 90 CH_2Cl_2) hasta obtener el bencil éster del ácido 4-[(2-amino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

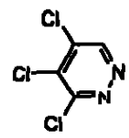
M.S. (M+1): 356.36.

EJEMPLO 65:

Bencil éster del ácido 4-[(5,6-Dicloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

Paso 1:

3,4,5-Tricloropiridazina

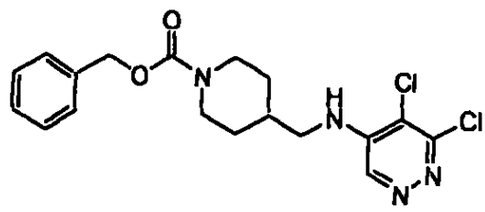


Una solución agitada de 4,5-dicloro-2,3-dihidro-3-piridazinona (15.00g, 90.92mmol) en $POCl_3$ (100mL) se sometió a reflujo durante 1.5 horas, y luego se concentró *al vacío*. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (400mL), se lavó con agua (100mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró hasta obtener 3,4,5-tricloropiridazina.

M.S. (M+1): 185.00

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-[(5,6-Dicloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



A una solución agitada de 3,4,5-tricloropiridazina (2.22g, 12.08mmol) y DIPEA (4.21mL, 24.16mmol) en IPA (25mL) se le agregó bencil-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, Paso 1**, 3.00g, 12.08mmol). La solución de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se concentró *al vacío*. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (200mL), se lavó con agua

(50mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El producto crudo fue purificado por cromatografía de silica gel (1 – 7 (10% NH_4OH en MeOH) / 99 – 93 CH_2Cl_2) hasta obtener el bencil éster del ácido 4-[(5,6-dicloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

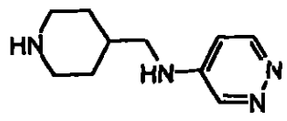
M.S. (M+1): 395.28.

EJEMPLO 66:

Bencil éster del ácido 4-[(Piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

Paso 1:

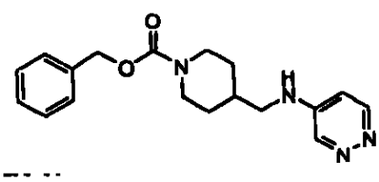
4-[(Piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina



Una mezcla de bencil éster del ácido 4-[(5,6-dicloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 65**, 2.00g, 5.06mmol), Pd/C (10%, 0.20g) en etanol absoluto (15mL) fue agitada vigorosamente bajo 1 atmósfera de H_2, proporcionada por un balón H_2 durante 7 horas. La reacción filtrada y concentrada produjo 4-[(Piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina. M.S. (M+1): 193.25.

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-[(Piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



A una solución agitada de 4-[(piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina (0.20g, 1.04mmol), en DMF (3mL) se le agregó bencil éster del ácido carbónico 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster (0.26g, 1.04mmol). La solución de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y luego se concentró *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (1 – 7 (10% NH_4OH en

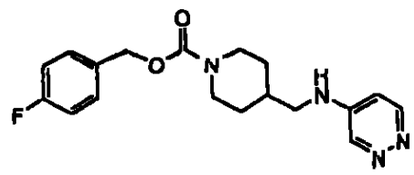
MeOH) / 99 – 93 CH_2Cl_2) hasta obtener bencil éster del ácido 4-(piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, J=6.1 Hz, 1h, Pyr), 8.57 (d, J=3.1 Hz, 1h, Pyr), 7.36 (m, 5h, Ar), 6.46 (dd, J=6.1 & 2.9 Hz, 1h, Pyr), 5.13 (s, 2h, $ArCH_2O$), 4.40 (s, 1h, NH), 4.25 (br s, 2h, NCH_2CH_2), 3.10 (t, J=6.0 Hz, 2h, $NHCH_2CH$), 2.78 (br s, 2h, NCH_2CH_2), 1.81 (m, 1h, CH), 1.77 (d, J=12.5 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$), 1.23 (q, J=10.3 Hz, 2h, $CHCH_2CH_2$);

M.S. (M+1): 327.28.

EJEMPLO 67:

4-fluoro-bencil éster del ácido 4-[(Piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

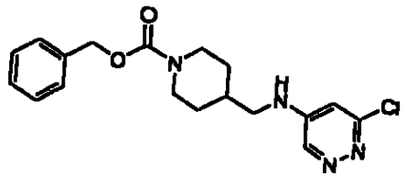


A una solución revuelta de 4-[(piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina (0.20g, 1.04mmol, del **EJEMPLO 66, Paso 1**) en DMF (3mL) se le agregó 4-fluoro-bencil éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster (028g, 1.04mmol) del ácido carbónico. La solución de reacción resultante se revolvió a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y luego se concentró *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (1 – 7 (10% NH_4OH en MeOH) / 99 – 93 CH_2Cl_2) hasta obtener el 4-fluoro-bencil éster del ácido 4-[(piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

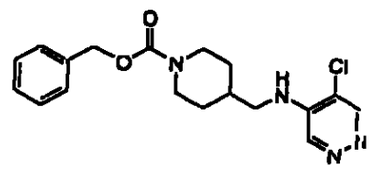
M.S. (M+1): 345.29.

EJEMPLOS 68A y 68B

EJEMPLO 68A: Bencil éster del ácido 4-[(6-Cloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



EJEMPLO 68B: Bencil éster del ácido 4-[(5-Cloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



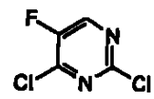
Una mezcla de bencil éster del ácido 4-[(5,6-dicloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 65**, 0.15g, 0.38mmol), el Níquel lavado Raney (0.15g), NH_4OH (1mL) en etanol absoluto (10mL) se revolvió vigorosamente bajo 1 atmósfera de H_2 durante 7 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada y el residuo se purificó por cromatografía de silica gel (1 – 7 (10% NH_4OH en MeOH) / 99 – 93 CH_2Cl_2) hasta obtener el bencil éster del ácido 4-[(6-cloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico. M.S. (M+1): 361.25 y bencil éster del ácido 4-[(5-cloro-piridazin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico. M.S. (M+1): 361.25.

EJEMPLO 69:

Bencil éster del ácido 4-[(2-Cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

Paso 1:

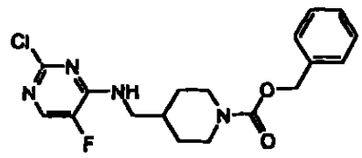
2,4-Dicloro-5fluoro-pirimidina



Una solución de 5-fluoro-uracil (5.00g, 38.44mmol) y N,N-dimetilanilina (5mL) en $POCl_3$ (20mL) se sometió a reflujo durante 1 hora. La solución fue luego concentrada *al vacío*. El residuo resultante fue neutralizado con agua (20mL) a 0°C, y se extrajo con éter (3 x 150mL). Las capas combinadas de éter fueron lavadas con agua (2 x 50mL), NaHCO3 acuoso saturado, agua (50mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró hasta obtener el compuesto 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina.

Paso 2:

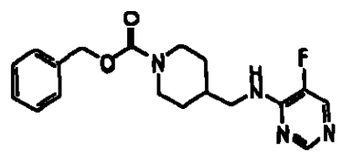
Bencil éster del ácido 4-[(2-Cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0.67g, 4.03mmol) y trietilmina (0.84mL, 6.04mmol) en DMF (5mL) se le agregó bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxílato (**EJEMPLO 13, Paso 1**) (1.00g, 4.03mmol). La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (CH_2Cl_2 / IPA / hexanos) hasta obtener bencil éster del ácido 4-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico. M.S. (M+1): 379.25.

EJEMPLO 70:

Bencil éster del ácido 4-[(5-Fluoro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



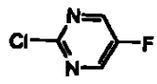
Una mezcla de bencil éster del ácido 4-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 69**, 0.15g, 0.40mmol), Níquel Raney lavado (0.15g), NH_4OH (1mL) en etanol absoluto (10mL) se revolvió vigorosamente bajo 1 atmósfera de H_2 durante 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada y el residuo se purificó por cromatografía de silica gel (1 – 10 (10% NH_4OH en MeOH) / 99 – 90 CH_2Cl_2) hasta obtener el bencil éster del ácido 4-[(5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico. M.S. (M+1): 345.28.

EJEMPLO 71:

Bencil éster del ácido 4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

Paso 1:

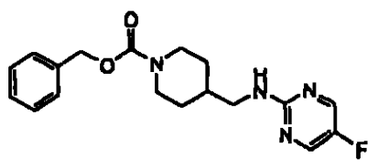
2-Cloro-5-fluoro-pirimidina



A una mezcla en reflujo de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (**EJEMPLO 69, Paso 1,** 3.25g, 19.47mmol) y zinc (8-30 mesh, 3.28g, 58.39mmol) en THF (30mL) se le agregó lentamente ácido acético (1.11mL, 19.47mmol). Esta mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 7 horas, luego se enfrío a temperatura ambiente, se filtró y se concentró hasta obtener el compuesto 2-cloro-5-fluoro-pirimidina.

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

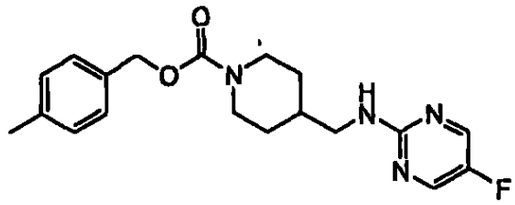


Una solución de bencil-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, Paso 1,** 0.10g, 0.40mmol), 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (0.053g, 0.40mmol) y trietilamina (0.11mL, 0.81mmol) en DMF (0.5mL) se calentó a 100°C durante 6 horas, y luego se concentró *al* vacío. El residuo fue luego purificado por cromatografía de silica gel (10 CH_2Cl_2: 1 – 20 IPA: 89 – 70 hexanos) hasta obtener el bencil éster del ácido 4-[(5-fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

M.S. (M+1): 345.29.

EJEMPLO 72:

4-metil-bencil éster del ácido 4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.



Una solución de (4-metil-bencil)-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**INTERMEDIO 2a**) (0.20g, 0.76mmol), 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (**EJEMPLO 71, Paso 1**) (0.21mL, 1.53mmol), en DMF (1mL) se calentó a 100°C durante 6 horas, y luego se concentró *al* vacío. El residuo fue luego purificado por cromatografía de silica gel (10 CH_2Cl_2: 1 – 10 IPA: 89 – 80 hexanos) hasta obtener el 4-metil-bencil éster del ácido 4-[(5-fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

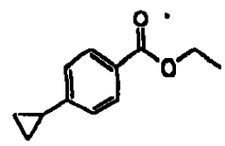
M.S. (M+1): 359.33.

EJEMPLO 73:

4-ciclopropil-bencil éster del ácido 4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

Paso 1:

Etil éster del ácido 4-ciclopropil-benzoico.

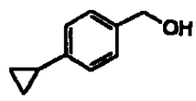


El tricloruro de indio (2.2g, 10mmol) y THF (50mL) se combinaron bajo nitrógeno y se enfriaron a -70°C. La solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (33mL, 30mmol, 0.92 M) se agregó por goteo mientras se conserva la temperatura de la reacción en ≤-60°C. Luego de que se completó la adición, la reacción se revolvió durante 0.5 horas con enfriamiento, luego 0.5 horas retirando el baño de enfriamiento. La solución resultante se agregó vía cánula a una solución de reflujo de etil-4-yodobenzoato (5.5g, 20mmol), *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)

(421mg, 0.60mmol) y THF (100mL) en nitrógeno. Después de 24 horas, el contenido del frasco de reacción se enfrío y el solvente se retiró en el vacío. Se agregaron agua (100mL) y 5% $KHSO_4$ y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se removió al vacío y el residuo restante fue purificado por cromatografía de columna de flash (hexano: EtOAc 95:5) hasta obtener el etil éster del ácido 4-ciclopropil-benzoico en forma de aceite amarillo.

Paso 2:

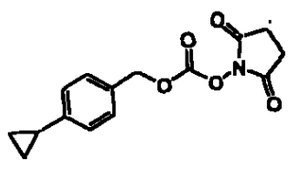
(4-Ciclopropil-fenil) - metanol



Etil éster del ácido 4-Ciclopropil-benzoico (2.46g, 13mmol), y THF (250mL) se combinaron en nitrógeno y se enfriaron en un baño de IPA/hielo seco a -70°C. La solución de hidruro de aluminio de litio (20mL, 20mmol, 1.0M) se agregó por goteo. Después de 2 horas el hidruro de aluminio de litio sobrante se neutralizó agregando EtOAc por goteo. La reacción se calentó a 25°C, y luego el solvente se removió al vacío. Se agrego agua (200mL) y unas cuantas gotas de HCl(aq. 6N). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x100mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se removió al vacío y el residuo restante fue purificado por cromatografía de columna de flash (hexano: EtOAc 40:60) hasta obtener (4-ciclopropil-fenil)- metanol en forma de aceite incoloro.

Paso 3:

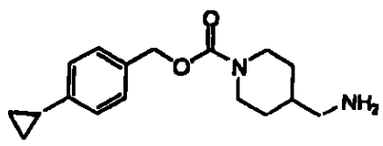
éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il del éster ácido 4-ciclopropil-bencil carbónico



El compuesto del título fue preparado a partir de (4-ciclopropil-fenil)- metanol según se describió para compuestos similares previamente (*Chem. Pharm. Bull.*, 38(1):110-115(1990) e **INTERMEDIO 1A).**

Paso 4:

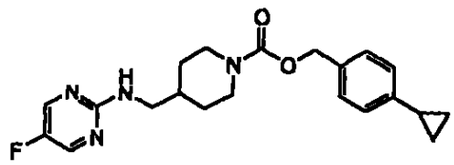
éster 4-ciclopropil-bencil del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il del éster ácido 4-ciclopropil-bencil carbónico según se describió en el **EJEMPLO 13, Paso 1.**

Paso 5:

4-ciclopropil-bencil éster del ácido 4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

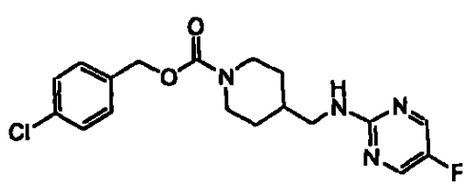


Una solución de (4-ciclopropil-bencil)-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (0.10g, 0.35mmol), 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (**EJEMPLO 71, Paso 1,** 0.046g, 0.35mmol) y trietilamina (0.097mL, 0.69mmol) en DMF (1mL) se calentó a 100°C durante 6 horas, y luego se concentró al vacío. EL residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (CH_2Cl_2/IPA/hexanos) hasta obtener 4-ciclopropil-bencil éster del ácido 4-[(5-fluoro-pirimidin-2-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico.

M.S. (M+1): 385.31

EJEMPLO 74:

4-cloro-bencil éster del ácido 4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico

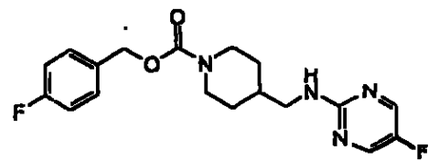


Una solución de (4-cloro-bencil)-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**INTERMEDIO 2B**) (0.10g, 0.35mmol), 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (0.047g, 0.35mmol) y trietilamina (0.099mL, 0.71mmol) en DMF (1mL) se calentó a 100°C durante 6 horas, y luego se concentró *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (CH_2Cl_2/IPA/hexanos) hasta obtener 4-cloro-bencil éster del ácido 4-[(5-fluoro-pirimidin-2-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico.

M.S. (M+1): 379.26

EJEMPLO 75:

4-fluoro-bencil éster del ácido 4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico

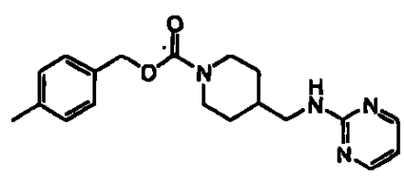


Una solución de (4-fluoro-bencil)-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**INTERMEDIO 2C**) (0.10g, 0.38mmol), 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (0.05g, 0.38mmol) y trietilamina (0.11mL, 0.75mmol) en DMF (1mL) se calentó a 100°C durante 6 horas, y luego se concentró *al vacío*. EL residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (CH_2Cl_2/IPA/hexanos) hasta obtener 4-fluoro-bencil éster del ácido 4-[(5-fluoro-pirimidin-2-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico.

M.S. (M+1): 363.31

EJEMPLO 76:

4-metilbencil 4-[(2-pirimidinilamino) metil]-1-piperidincarboxilato



Una solución agitada de 4-metilbencil 4-(aminometil)-1-piperidincarboxilato (**INTERMEDIO 2A**) (20.00g, 76.23mmol), 2-cloro-pirimidina (8.73g, 76.23mmol) y

trietilamina (21.25mL, 152.46mmol) en DMF (40mL) se calentó a 100°C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrío a temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato (800mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (100mL), agua (3 x 100mL), salmuera (100mL), se seco en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (CH_2Cl_2/IPA/hexanos) hasta obtener 4-metilbencil 4-[(2-pirimidinilamino)metil]-1-piperidincarboxilato.

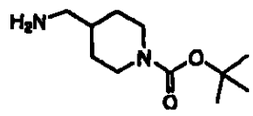
M.S. (M+1): 341.30

EJEMPLO 77:

[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-pirimidin-2-il-amina

Paso 1:

Tert-butil éster del ácido 4-Aminometil-piperidina-1-carboxílico

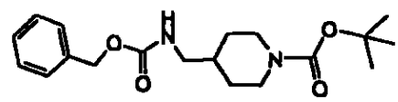


A una mezcla de 4-aminometilpiperidina (15g) en 250mL de tetrahidrofurano anhídrido enfriado a -78°C se agregó, por goteo durante 45 minutos, una solución de di-tert-butil di-carbonato (24g) en 100mL de tetrahidrofurano anhídrido. Después de agitar durante 1 hora a -78°C, se dejo calentar la mezcla a temperatura ambiente y se revolvió durante la noche. La mezcla se concentró casi hasta la sequedad y se diluyó con 200mL de 10% ácido cítrico acuoso. La mezcla se extrajo con 3 x 100mL de éter, luego se hizo básica con pellets de hidróxido de sodio y se extrajo con 3 x 200mL de cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron hasta la sequedad bajo presión reducida. El aceite resultante fue homogéneo por TLC (desarrollo con 90:10 cloroformo saturado con amoníaco: metanol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.1 (br s, 2H), 2.7 (br m, 2H), 2.6 (d, 2H), 1.7 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.1 (m, 2H);

Paso 2:

Tert-butil éster del ácido 4-(Benziloxicarbonilamino-metil)-piperidina-1-carboxílico

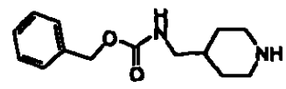


A una solución de tert-butil éster del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico (21g) en 100mL de etil acetato enfriado a 0°C se le agregó 100mL de carbonato de sodio saturado y cloroformato de bencilo (17g). La solución se revolvió durante 3 horas, y luego se separo. La capa orgánica se seco en sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El secado bajo vacío permitió obtener el producto en forma de aceite:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 5.3 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.1 (br s, 2H), 3.0 (br m, 2H), 2.6 (br m, 2H), 1.7 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.1 (m, 2H).

Paso 3:

Bencil éster del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico



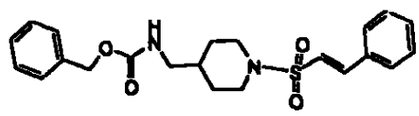
Una mezcla de tert-butil éster del ácido 4-(benziloxicarbonilamino-metil)-piperidina-1-carboxílico (35g) y 50mL de 4N HCl en dioxano se revolvió a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluyó con 200mL de éter y se filtró. Se obtuvo la sal de hidrocloruro de bencil éster del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico en forma de sólido blanco esponjoso. La base libre se obtuvo dividiendo el hidrocloruro entre cloroformo (50mL) y Na_2CO_3 (50mL) saturado acuoso.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.9 (br s, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.6 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H).

MS (m+1) = 249.

Paso 4:

Bencil éster del ácido [1-(2-Fenil-etenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- carbámico



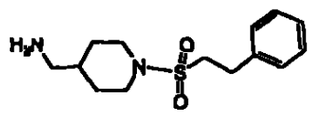
Una mezcla de hidrocloruro de bencil éster del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico (2g), 25mL de diclorometano, cloruro de trans-2-estirenosulfonilo (1.5g), y 3mL de N,N-diisopropiletilamina se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con 200mL de cloroformo y se lavó con 100mL de carbonato de sodio saturado. Los extractos de cloroformo se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron. Se obtuvo el bencil éster del ácido [1-(2-Fenil-etenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- carbámico en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.5-7.2 (m, 10H), 6.65 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.8 (br s, 1H), 3.8 (d, 2H), 3.1 (dd, 2H), 2.6 (dd, 2H), 1.8 (d, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 2H).

MS (m+1) = 415.

Paso 5:

C-[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]- metilamina



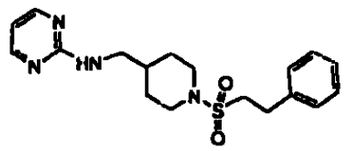
Una mezcla de bencil éster del ácido [1-(2-fenil-etenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico (2.5g), 20% de hidróxido de paladio (1g) en carbono, 200mL de metanol y 50mL de tetrahidrofurano se agitaron bajo 50psi de hidrógeno durante 2 días a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y se lavó con 250mL de metanol. La concentración bajo presión reducida produjo C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]- metilamina en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 5.1 (s, 2H), 3.8 (d, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (dd, 2H), 1.8 (d, 2H), 1.6 (m, 5H), 1.3 (m, 2H).

MS (m+1) = 283.

Paso 6:

[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-pirimidin-2-il-amina



Se calentó una mezcla de 0.5g de [1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-pirimidin-2-il-amina, 0.56g de 2-bromopirimidina, 25mL de 2-propanol y 0.5mL de N,N-diisopropiletilamina hasta el reflujo durante la noche. La purificación del residuo obtenido después de la concentración a presión reducida por cromotagrafía en silica, eluyéndose con acetato de etilo produjo [1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-pirimidin-2-il-amina en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, 2H), 7.3-7.18 (m, 5H), 6.5 (dd, 1H), 5.5 (dd, 1H), 3.8 (d, 2h), 3.35 (d, 2H), 3.15 (dd, 4h), 2.7 (m, 2H), 1.9 (d, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.3 (m, 2H).

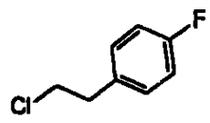
MS (m+1) = 361.

EJEMPLO 78:

{1-[2-(4-Fluoro-fenil)- etanosulfonil]-piperidin-4-ilmetil}-pirimidin-2-il-amina

Paso 1:

1-(2-Cloro-etil)-4-fluoro-benceno

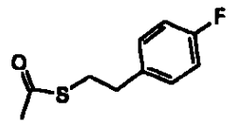


Una mezcla de 7g 2-(4-fluoro-fenil)- etanol, 25mL de clorobenceno, 42mL de 37% HCl, y 0.9g de Aliquat 336 (cloruro de amonio de tricaprililmetilo) se calentó al reflujo durante 3 días, se enfrío y se extrajo dentro de 3 x 100mL de hexano. Los extractos combinados se secaron en sulfato de magnesio y concentraron a presión reducida. La aceite resultante fue principalmente 1-(2-cloro-etil)-4-fluoro-benceno:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.3 (dd, 2H), 7.0 (dd, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.05 (t, 2H).

Paso 2:

Éster S-[2-(4-fluoro-fenil)- etil] del ácido tioacético

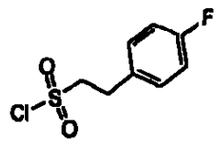


Una mezcla de 2.4g de 1-(2-cloro-etil)-4-fluoro-benceno, 30mL de DMF y 25mL de tioacetato de potasio se revolvió en nitrógeno durante 24 horas. La mezcla se diluyó con 200mL de agua y se extrajo con 3 x 50mL de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato en magnesio y se concentraron en presión reducida. El secado al vacío produjo un aceite:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (dd, 2H), 6.98 (dd, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.32 (s, 3H).

Paso 3:

2-(4-Fluoro-fenil)- etanosulfonil cloruro

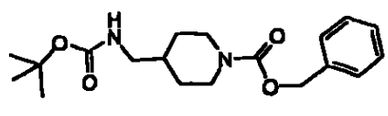


Se dispersó un chorro de gas cloro en una mezcla en agitación y enfriada por hielo de 2.5g de éster S-[2-(4-fluoro-fenil)- etil] del ácido tioacético, 30mL de diclorometano y 30mL de agua durante 1 hora. La mezcla fue diluida con 200mL de diclorometano, se agitó y se separó. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La trituración con hexano produjo un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.2 (dd, 2H), 7.0 (dd, 2H), 3.1 (dd, 2H), 3.3 (dd, 2H), 2.32 (s, 3H).

Paso 4:

Bencil éster de ácido 4-(tert-Butoxicarbonilamino-metil)-piperidina-1-carboxílico

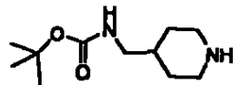


Se agregó al hielo, una solución revuelta de 21g de bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, Paso 1**) en 250mL de diclorometano, 18g de di-tert-butildicarbonato en 100mL de diclorometano durante 30 minutos. Luego de agitar durante la noche, la mezcla se concentró hasta la sequedad. La trituración con hexano produjo un sólido blanco:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.4 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.6 (br s, 1H), 4.2 (br s, 2H), 3.0 (br s, 2H), 2.8 (m, 2H), 1.7 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (m, 2H).

Paso 5:

Tert-butil éster del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico

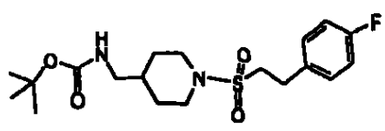


Una mezcla de 28g de bencil éster del ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-piperidina-1-carboxílico, 1g de 10% paladio en carbono, 100mL de THF y 200mL de metanol se agitaron bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 días. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El secado bajo presión reducida produjo un sólido blanco:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.8 (br s, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.9 (dd, 2H), 2.6 (m, 3H), 1.6 (d, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 1.05 (m, 2H).

Paso 6:

Tert-butil éster del ácido {1-[2-(4-Fluoro-fenil)- etanosulfonil]-piperidin-4-ilmetil}-carbámico



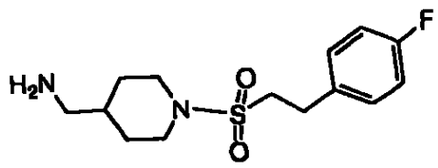
A un bloque de hielo, una solución agitada de 0.2g de tert-butil éster del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico y 0.2mL de N,N-diisopropiletilamina en 20mL de diclorometano se le agregaron 0.3g de cloruro de 2-(4-fluoro-fenil)- etanosulfonilo. Después de revolver durante la noche la mezcla fue diluida con 50mL de cloroformo, se lavó con 50mL de carbonato de sodio saturado, se secó con sulfato

de magnesio y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. La trituración con hexano produjo un sólido blanco:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.2 (m, 2H), 7.0 (dd, 2H), 4.6 (br m, 1H), 3.8 (d, 2H), 3.1 (m, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (dd, 2h), 1.8 (d, 2H), 1.6 (br m, 2h), 1.42 (s, 9H), 1.3 (m, 2H).

Paso 7:

C-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)- etanosulfonil]-piperidin-4-il}- metilamina



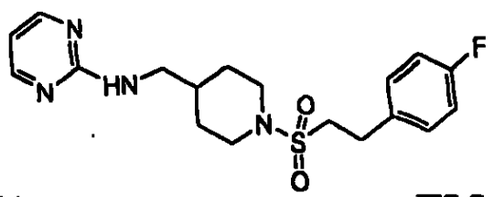
Una mezcla de 0.4g de tert-butil éster del ácido {1-[2-(4-fluoro-fenil)- etanosulfonil]-piperidin-4-il}- carbámico y 5mL de 4N HCl en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluyó con 50mL de cloroformo, se lavó con 50mL de carbonato de sodio saturado, se secó en sulfato de magnesio y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. El producto consistió en un sólido blanco:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.2 (m, 2H), 7.0 (dd, 2h), 3.92 (d, 2H), 3.1 (s, 4H), 2.7 (dd, 2h), 2.6 (d, 2H), 1.8 (d, 2h), 1.5 (br n, 3H), 1.3 (m, 2H).

MS (m+1) = 301.

Paso 8:

{1-[2-(4-Fluoro-fenil)- etanosulfonil]-piperidin-4-ilmetil}-pirimidin-2-il-amina



Una mezcla de 0.3g de C-{1-[2-(4-fluoro-fenil)- etanosulfonil]-piperidin-4-il}-metilamina, 0.3g de 2-bromopirimidina, 25mL de 2-propanol y 0.3mL de N,N-diisopropiletilamina se calentó hasta el reflujo durante la noche. La purificación del residuo obtenido después de la concentración bajo presión reducida por cromatografía preparativa, eluyéndose con acetato de etilo produjo un sólido blanco:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (dd, 2H), 6.58 (dd, 1H), 5.25 (br m, 1h), 3.82 (d, 2H), 3.4 (dd, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.75 (dd, 2h), 1.9 (d, 2H), 1.8 (m, 1h), 1.3 (m, 2H).

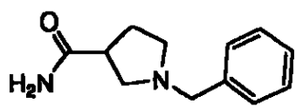
MS (m+1) = 379.

EJEMPLO 79:

Bencil éster del ácido 3-(Pirimidin-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-carboxílico

Paso 1:

Amida del ácido 1-Bencil-pirrolidina-3-carboxílico

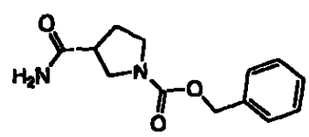


A una mezcla de metil éster del ácido 4.4g 1-bencil-pirrolidina-3-carboxílico (M.J. Komet, P.A. Thio, S.E. Tan, *J. Organic Chemistry*, 33:3637-3639(1968) y 3g formamida en 10mL de DMF anhídrido calentado a 100°C, se le agregó una solución de metóxido de sodio, tomada de 0.33g de sodio disuelto en metanol, por goteo durante 20 minutos. Después de agitar durante 1 hora a 100°C, la mezcla se dejo enfriar a temperatura ambiente y se agregó a 100mL de isopropanol. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo fue triturado con 200mL de cloroformo, se filtró y concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. EL aceite resultante fue bastante homogéneo por TLC (desarrollo con 90:10 cloroformo saturado con amoníaco: metanol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.1 (5H), 4.3 (br s, 2H), 3.5 (d, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.9 (m, 1H).

Paso 2:

Bencil éster del ácido 3-Carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico

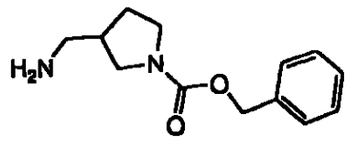


Una mezcla de amida del ácido 4.5g 1-bencil-pirrolidina-3-carboxílico, 200mL THF, 20mL metanol y 1g 20% hidróxido de paladio en carbono se agitó bajo 50psi de hidrógeno durante 12 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El secado al vacío produjo 3g de un aceite. A una solución revuelta de residuo crudo en 500mL de cloroformo se le agregaron 5.5g de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida y 2.2mL de trietilamina. La mezcla se dejó en agitación durante la noche y luego se lavó con 50mL de carbonato saturado de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró hasta la sequedad. La purificación por cromatografía sobre silica gel, eluyéndose con 90:10 etil acetato: metanol, produjo bencil éster del ácido 3-carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 5.6 (br m, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 2.9 (br m, 1H), 2.1 (m, 2H).

Paso 3:

Bencil éster del ácido 3-Aminometil-pirrolidina-1-carboxílico

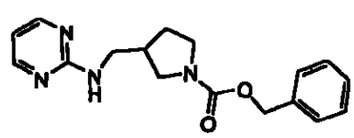


Una mezcla de bencil éster del ácido 1g 3-carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico y 24mL 1M borano-THF se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se neutralizó cuidadosamente con 50mL de 3N HCl. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se dividió entre 50mL cloroformo y 25mL carbonato de sodio acuoso y saturado. La concentración de los extractos combinados después del secado con sulfato de magnesio produjo bencil éster del ácido 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.7-4 (complejo, 4H), 2.7 (m, 1H), 2.4-2.0 (complejo, 2H), 1.6 (m, 4H).

Paso 4:

Bencil éster del ácido 3-(Pirimidin-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-carboxílico



Una mezcla de bencil éster del ácido 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico (0.15g), 2-bromopirimidina (025g), 2-propanol (10mL), y de N,N-diisopropiletilamina (0.1mL) se calentó al reflujo durante la noche. La purificación del residuo obtenido después de concentración bajo presión reducida por medio de cromatografía preparativa, y eluyéndose con acetato de etilo, produjo bencil éster del ácido 3-(pirimidin-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-carboxílico en forma de sólido:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, 2h), 7.3 (m, 5h), 6.5 (dd, 1H), 5.8 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.s (m, 2h), 3.4 (m, 3h), 3.2 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.0 (m, 1h), 1.7 (m, 1H).

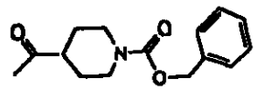
MS (m+1) = 313.

EJEMPLO 80:

Bencil éster del ácido (R,S) 4-[1-(Piridin-4-ilamino)-etil]-piperidina-1-carboxílico

Paso 1:

Bencil éster del ácido 4-Acetil-piperidina-1-carboxílico

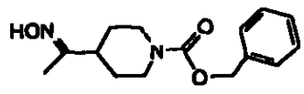


A una solución de 5g de bencil éster del ácido 4-(N-metoxi-N-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico (S. Nahm y S. W. Weinreb, *Tetrahedron Letters*, 22:3815-3818(1981)) en 50mL de THF anhídrido enfriado a 0°C, se le agregó por goteo 6mL de 3M bromuro de metilmagnesio en éter durante 10 minutos. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, la mezcla resultante se neutralizó con 50mL de 1N HCl y se extrajo con 3 x 50mL de éter. Los extractos combinados se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron hasta la sequedad bajo presión reducida. El secado al vacío produjo bencil éster del ácido 4-Acetil-piperidina-1-carboxílico en forma de sólido blanco:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.2 (br s, 2H), 2.9 (br t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 2H).

Paso 2:

Bencil éster del ácido 4-(1-Hidroxiimino-etil)-piperidina-1-carboxílico

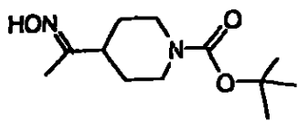


Una mezcla de 4.0g de bencil éster del ácido 4-acetil-piperidina-1-carboxílico, 25mL de piridina, y 6g de hidrocloruro de hidroxilamina se calentaron a 100°C durante 12 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y se dividió entre 200mL de etil acetato y 50mL de 1N HCl. El extracto orgánico se secó en sulfato de magnesio y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. El secado al vacío produjo bencil éster del ácido 4-(1-hidroxiimino-etil)-piperidina-1-carboxílico en forma de sólido:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.3 (br s, 2H), 2.8 (br t, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.05 y 1.85 (2s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H).

Paso 3:

Tert-butil éster del ácido 4-(1-Hidroxiimino-etil)-piperidina-1-carboxílico

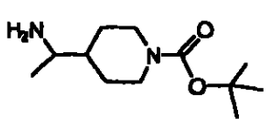


Una mezcla de 3.2g de bencil éster del ácido 4-(1-hidroxiimino-etil)-piperidina-1-carboxílico, 0.4g de di-tert-butildicarbonato, 0.15g de 10% paladio sobre carbono y 2050mL de THF se revolvió bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró y concentró bajo presión reducida. El secado al vacío produjo el tert-butil éster del ácido 4-(1-hidroxiimino-etil)-piperidina-1-carboxílico:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (br s, 2H), 2.7 (br t, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.8 (s, 3h), 1.7 (m, 2h), 1.42 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

Paso 4:

Tert-butil éster del ácido (R,S) 4-(1-Amino-etil)- piperidina-1-carboxílico

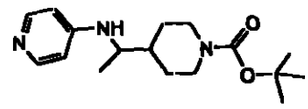


Una mezcla de 3g de tert-butil éster del ácido 4-(1-hidroxiimino-etil)-piperidina-1-carboxílico, 5g de níquel Raney húmedo y 100mL de 5% amoniaco en etanol se agitó bajo 55psi de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante fue captado en 250mL de cloroformo, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El secado al vacío produjo tert-butil éster del ácido (R,S) 4-(1-amino-etil)-piperidina-1-carboxílico:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (br s, 2H), 2.6 (br m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.6 (dd, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.2 (m, 2H), 1.1 (m, 2h), 1.0 (d, 3H).

Paso 5:

Tert-butil éster del ácido (R,S) 4-[1-(Piridin-4-ilamino)- etil]-piperidina-1-carboxílico

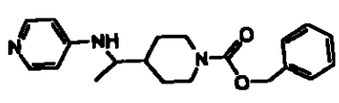


Una mezcla de 3g de tert-butil éster del ácido 4-(1-amino-etil)-piperidina-1-carboxílico, 2.5g de hidrocloruro de bromopiridina, 3.6g de tert-butóxido de sodio, 0.14g de acetato de paladio, 0.38g de BINAP racémico y 50mL de THF se calentó al reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con 50mL de agua y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se dividió entre 500mL de cloroformo y 200ml de agua. Los extractos se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía, eluyéndose con 90:10 cloroformo saturado con amoniaco: metanol produjo resina del tert-butil éster del ácido (R,S) 4-[1-(piridin-4-ilamino)- etil]-piperidina-1-carboxílico:

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, 2H), 6.4 (d, 2H), 4.3 (d, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.2 (m, 1h), 2.65 (m, 2h), 2.5 (m, 1H), 1.7 (dd, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (m, 2h), 1.15 (m, 2H), 1.1 (d, 3H).

Paso 6:

Bencil éster del ácido (R,S) 4-[1-(Piridin-4-ilamino)- etil]-piperidina-1-carboxílico



Una mezcla de 0.1g de tert-butil éster del ácido 4-[(1-(piridin-4-ilamino)- etil]-piperidina-1-carboxílico y 10mL de 4N HCl en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró hasta la sequedad. El residuo fue diluido con 50mL de cloroformo y 1mL de carbonato de sodio saturado, se enfrío a 0°C y se trato con 0.05mL de cloroformato de bencilo. La solución resultante se dejó en agitación durante 3 horas y luego se separó. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía preparativa eluyéndose con 90:10 cloroformo saturado con amoniaco: metanol produjo bencil éster del ácido (R,S) 4-[1-(piridin-4-ilamino)-etil]-piperidina-1-carboxílico:

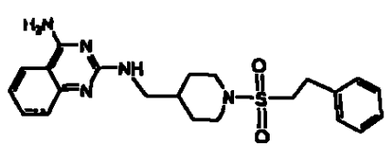
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, 2H), 7.3 (m, 5H), 6.4 (d, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.75 (m, 2h), 1.65 (dd, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.32 (m, 4H), 1.1 (d, 3H).

MS (m+1) = 340.

Los siguientes **EJEMPLOS 81-103** se prepararon a partir de una amina primaria que se describe en este documento y un héterociclo cloro sustituido aplicando condiciones y procedimientos similares a los descritos en el **EJEMPLO 77**, Paso 6, a menos que se hubiese señalado un procedimiento distinto.

EJEMPLO 81:

N2-[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-quinazolina-2,4-diamina

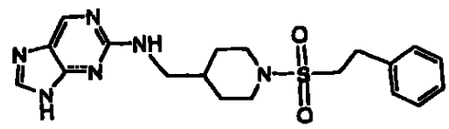


El **EJEMPLO 81** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 2-cloro-quinazolin-4-ilamina (2-cloro-quinazolin-4-ilamina preparada de 2,4-dicloroquinazolina y amoniaco en THF a temperatura ambiente; N.B.

Chapman, G. M. Gibson, F.G. Mann, *J. Chem. Soc.*, 1974, 890-899): MS (m+1) = 426.

EJEMPLO 82:

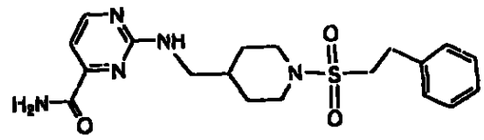
[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-(9H-purin-2-il)- amina



El **EJEMPLO 82** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 2-cloro-9H-purina (2-cloro-9H-purina se preparó de acuerdo con S. R. Brashears, S. S. Wang, S. G. Bechtolt, B.E. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 81:3789-3792(1959)): MS (m+1) = 401.

EJEMPLO 83:

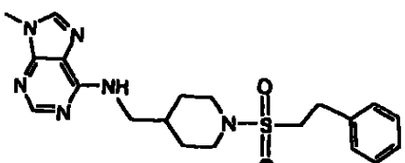
Amida del ácido 2{[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amino}-pirimidina-4-carboxílico



El **EJEMPLO 83** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y amida del ácido 2-cloro-pirimidina-4-carboxílico (amida del ácido 2-cloro-pirimidina-4-carboxílico se preparó de acuerdo con G. D. Davies, D. E. O'Brien, L. R. Lewis, C. C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.*, 1:130-131(1964): MS (m+1) = 404.

EJEMPLO 84:

(9-Metil-9H-purin-6-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina

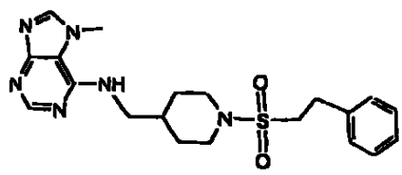


El **EJEMPLO 84** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 6-cloro-9-metil-9H-purina (6-cloro-9-metil-9H-purina se preparó de acuerdo con G. B. Eilon, *J. Org. Chem.*, 27:247-2491(1962):

MS (m+1) = 415.

EJEMPLO 85:

(7-Metil-7H-purin-6-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina

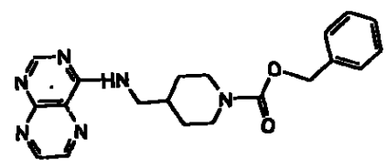


El **EJEMPLO 85** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 6-cloro-7-metil-7H-purina (6-cloro-7-metil-7H-purina se preparó de acuerdo con G. B. Eilon, *J. Org. Chem.*, 27:247-2491(1962):

MS (m+1) = 415.

EJEMPLO 86:

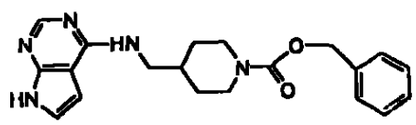
Bencil éster del ácido 4-(Pteridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxílico



El **EJEMPLO 86** se preparó a partir de bencil éster del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico y 4-metiltio-pteridina (4-metiltio-pteridina se preparó de acuerdo con A. A. Brown, D. J. Brown, h. C.S. Wood, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3832-3839): MS (m+1) = 379.

EJEMPLO 87:

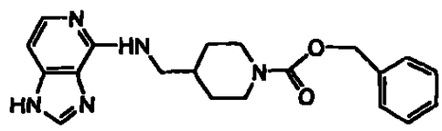
Bencil éster del ácido 4-[(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico



El **EJEMPLO 87** se preparó a partir de bencil éster del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se preparó de acuerdo con U. Lupke, F. Seela, *Chem. Ber.*, 112:3832-3839(1979): MS (m+1) = 366.

EJEMPLO 88:

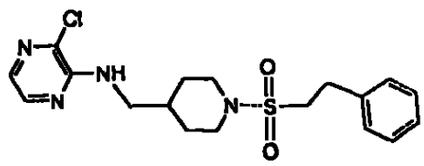
Bencil éster del ácido 4-[(1H-Imidazol[4,5-c]piridin-4-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico



El **EJEMPLO 88** se preparó a partir de bencil éster del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico y 7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina se preparó de acuerdo con Y. Mizuno, T. Itoh, K. Saito, *Chem. Pharm. Bull.*, 12:866-872(1964): MS (m+1) = 366.

EJEMPLO 89:

(3-cloro-pirazin-2-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina

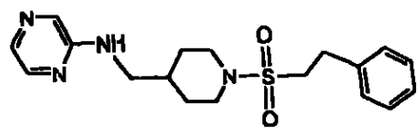


El **EJEMPLO 89** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 2,3-dicloropirazina (reflujo 2-butanol):

MS (m+1) = 396.

EJEMPLO 90:

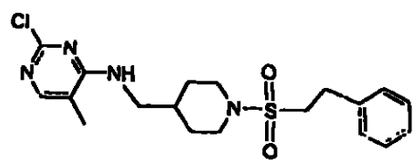
[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-pirazin-2-il-amina



El **EJEMPLO 90** se preparó a partir de (3-cloro-pirazin-2-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina por hidrogenación en etanol-trietilamina en 5% paladio sobre carbono, 1 atmósfera de hidrógeno: MS (m+1) = 361.

EJEMPLO 91:

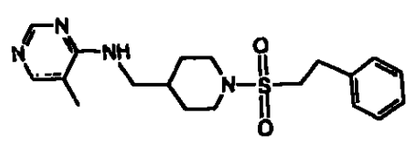
(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina



El **EJEMPLO 91** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina: MS (m+1) = 410.

EJEMPLO 92:

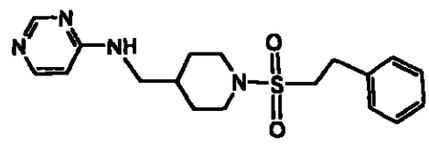
(5-Metil-pirimidin-4-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina



El **EJEMPLO 92** se preparó a partir de (2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina por hidrogenación en etanol-trietilamina en 5% paladio sobre carbono, 1 atmósfera de hidrógeno: MS (m+1) = 375.5

EJEMPL 93:

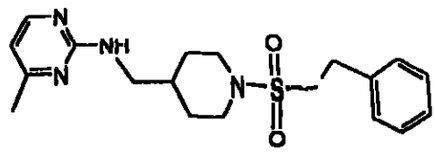
[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-pirimidin-4-il- amina



El **EJEMPLO 93** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 2,4-dicloro-pirimidina seguida de hidrogenación en etanol-trietilamina en 5% paladio sobre carbono, 1 atmósfera de hidrógeno: MS (m+1) = 361.5.

EJEMPLO 94:

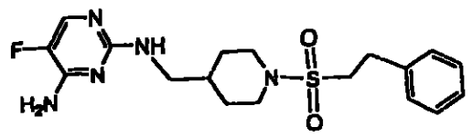
(2-Metil-pirimidin-2-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina



El **EJEMPLO 94** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 2-cloro-4-metil-pirimidina: MS (m+1) = 375.5.

EJEMPLO 95:

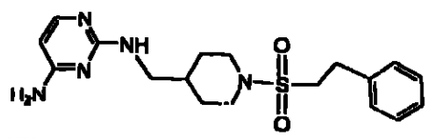
5-Fluoro-N2-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-pirimidina-2,4- diamina



El **EJEMPLO 95** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamina: MS (m+1) = 394.5.

EJEMPLO 96:

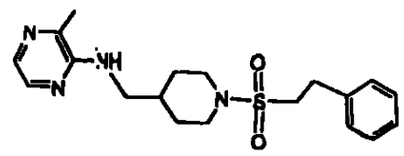
N2-[1-(2-Fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-pirimidina-2,4-diamina



El **EJEMPL 96** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 2-cloro-pirimidin-4-ilamina (que se preparó a partir de 2,4-cloro-pirimidin-4-ilamina por hidrogenación en etanol sobre 5% paladio sobre carbono, a 1 atmósfera de hidrógeno: MS (m+1) = 376.5.

EJEMPLO 97:

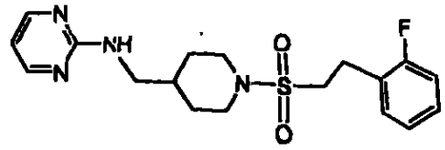
(3-Metil-pirazin-2-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina



El **EJEMPLO 97** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y metil éster del ácido 3-bromo-pirazina-2-carboxílico seguida de reducción con tri-sec-butilborohidruro de litio a 0°C en THF: MS (m+1) = 375.5.

EJEMPLO 98:

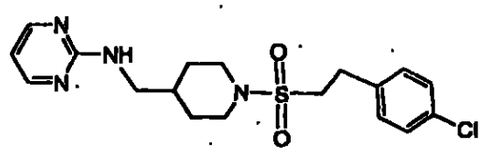
{1-[2-(2-Fluoro-fenil)- etanosulfonil]-piperidin-4-ilmetil}-pirimidin-2-il- amina



El **EJEMPLO 98** se preparó a partir de 2-(2-fluoro-fenil)- etanol como se describió en el **EJEMPLO 78**, Pasos 1-7 anteriores: MS (m+1) = 378.5.

EJEMPLO 99:

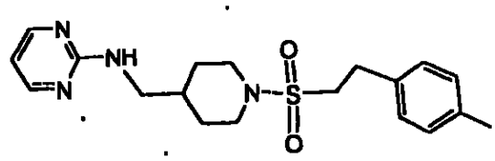
{1-[2-(4-Cloro-fenil)- etanosulfonil]-piperidin-4-ilmetil}-pirimidin-2-il- amina



El **EJEMPLO 99** se preparó a partir de 2-(4-cloro-fenil)- etanol como se describió en el **EJEMPLO 78**, Pasos 1-7 anteriores: MS (m+1) = 396.

EJEMPLO 100:

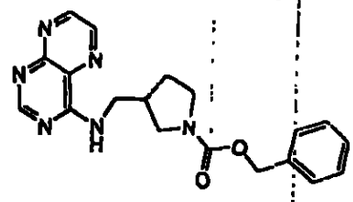
Pirimidin-2-il-[1-(2-p-tolil-etanosulfonil]-piperidin-4-ilmetil]- amina



El **EJEMPLO 100** se preparó a partir de 2-(4-metil-fenil)- etanol como se describió en el **EJEMPLO 78**, Pasos 1-7 anteriores: MS (m+1) = 375.5.

EJEMPLO 101:

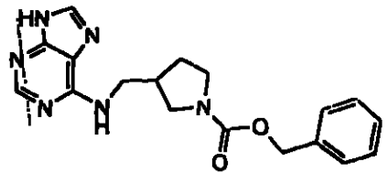
Bencil éster del ácido 3-(Pteridin-4-ilaminometil)-pirrolidina-1-carboxílico



El **EJEMPLO 101** se preparó a partir de bencil éster del ácido 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 79**, Paso 3) y 4-metiltio-pteridina (A. A. Brown, D.J. Brown,h. C.S. Wood, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3832-3839): MS (m+1) = 365.4.

EJEMPLO 102:

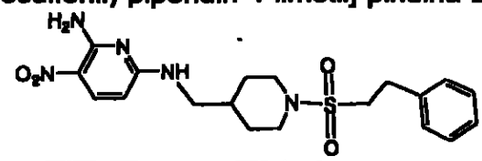
Bencil éster del ácido 3-[(9H-Purin-6-ilamino)- metil]-pirrolidina-1-carboxílico



El **EJEMPLO 102** se preparó a partir de bencil éster del ácido 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 79**, Paso 3) y 6-cloro-9H-purina:
MS (m+1) = 353.4.

EJEMPLO 103:

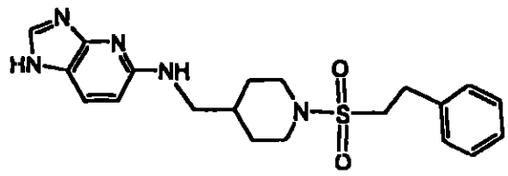
3-Nitro-N^6-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-piridina-2,6-diamina



El **EJEMPLO 103** se preparó a partir de C-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-metilamina y 6-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina: MS (m+1) = 420.5.

EJEMPLO 104:

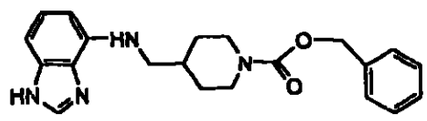
(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]- amina



El **EJEMPLO 104** se preparó a partir de 3-Nitro-N^6-[1-(2-fenil-etanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-piridina-2,6-diamina **(EJEMPLO 103)** (escala de 1mmol) por hidrogenación en 15mL de THF/metanol en 0.5 de Níquel Raney bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 1 hora, seguida de la conversión inmediata del crudo, de la triaminopiridina sensible al aire en el imidazo[4,5b]piridina calentándose con 5mL de 96% ácido fórmico y 2mL de 37% ácido clorhídrico al reflujo durante la noche. La base libre fue liberada con hidróxido de sodio y purificada por cromatografía preparativa, eluyéndose con 90:10 cloroformo: metanol: MS (m+1) = 400.5.

EJEMPLO 105:

Bencil éster del ácido 4-[(1H-Benzoimidazol-4-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico

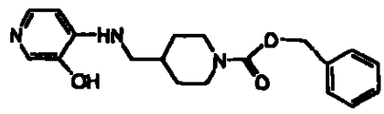


El **EJEMPLO 105** se preparó a partir de 1H-benzoimidazol-4-ilamina (El 1H-benzoimidazol-4-ilamina se preparó calentando 1.5g de 3-nitro-benceno-1,2-diamina en 50mL de ortoformato trietilo con 10mg de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico al reflujo durante la noche, a una concentración hasta el secado bajo presión reducida, hidrólisis con reflujo de 3N HCl durante 1 hora y neutralización con NaOH. Luego, el enfriado y recolección produjeron por filtración

el producto 4-nitro-benzimidazola. La reducción catalítica utilizando níquel Raney en etanol bajo 1 atmósfera de nitrógeno durante 1 hora produjo 1H-benzoimidazol-4-ilamina como un sólido sensible al aire) y bencil éster del ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico (preparado a partir de bencil éster del ácido 4-(N-metoxi-N-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico, aplicando los procedimientos descritos por S. Nahm y S. W. Weinreb, *Tetrahedron Letters*, 22:3815-3818(1981)) en una escala de 1mmol por aminación reductiva en 5mL de 1,2-diclorometano utilizando borohidruro triacetoxi de sodio en 0.5 de Níquel Raney bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 1 hora, seguida de la conversión inmediata del crudo, de la triaminopiridina sensible al aire dentro del imidazo[4,5b]piridina calentándose con 5mL de 96% ácido fórmico y 2mL de 37% ácido clorhídrico al reflujo durante la noche. La base libre se liberó con hidróxido de sodio y se purificó por cromatografía preparativa, eluyéndose con 90:10 cloroformo: metanol: MS (m+1) = 365.5.

EJEMPLO 106:

Bencil éster del ácido 4-[(3-Hidroxi-piridin-4-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico

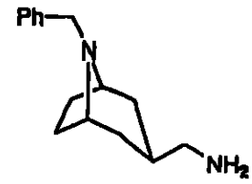


El **EJEMPLO 106** se preparó a partir del bencil éster del ácido 4-(3-hidroxi-piridin-4-ilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (que se preparó por EDC acoplándose en ácido 4-amino-piridin-3-ol y N-benciloxicarbonil piperidina-4-carboxílico) por medio de la reducción THF de borano durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue neutralizada mediante la adición lenta de 1N HCl hasta el pH = 2, luego se basificó hasta el pH = 10 con 10N NaOH. La extracción con cloroformo permitió obtener un producto crudo que fue purificado por cromatografía preparativa, eluyéndose con 90:10 cloroformo saturado con amoniaco: metanol hasta obtener bencil éster del ácido 4-[(3-hidroxi-piridin-4-ilamino)- metil]-piperidina-1-carboxílico: MS (m+1) = 342.4.

EJEMPL 107:

Hidrocloruro del bencil éster del ácido 3-*exo*-(Piridin-4-ilaminometil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Paso 1: (8-Bencil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-il) metilamina



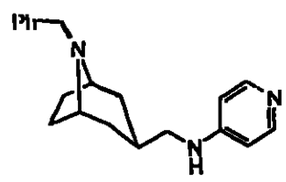
En un frasco de tres cuellos provisto de un embudo adicional, un punto de admisión para el nitrógeno, y un septum de caucho se colocó una solución de 1M de hidruro de aluminio de litio en tetrahidrofurano (5.5mL, 5.5mmol). A dicha solución, otra solución de 8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-*exo*-carbonitrilo (EP 31219 A1 19810701) (1.13g, 5.0mmol) en tetrahidrofurano seco se le agregó por goteo a través de una jeringa. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60°C. Esta mezcla se enfrío en un baño de hielo y se agregó una solución de 3N hidróxido de sodio (25mL) gota a gota. La mezcla se extrajo con etil acetato (2x100mL). El extracto combinado se lavó con agua (50mL) y salmuera (50mL), se secó (sulfato de sodio), y filtró y luego el solvente fue evaporado bajo presión reducida hasta obtener el crudo (8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-il) metilamina en forma de aceite.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.38 (2H, d, J 7 Hz), 7.34-7.23 (3H, m), 3.54 (2H, s), 3.21 (2H, m), 2.55 (2H, d, J 6.5 Hz), 2.01 (2H, m), 1.67 (1H, m), 1.60 (2H, d, J8 Hz), 1.56-1.34 (6H, m).

MS: 231.50 (M+1).

Paso 2:

(8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)piridin-4-il-amina



A una mezcla de (8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-il) metilamina (0.999g, 4.3mmol), hidrocloruro 4-bromopiridina (0.719g, 3.7mmol), acetato de paladio

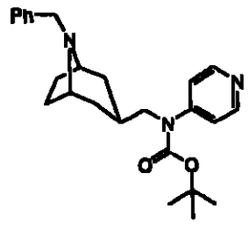
(0.033g, 0.15mmol), y (±)-BINAP (0.092g, 0.15mmol) en tetrahidrofurano (34mL) bajo nitrógeno, se agregó t-butóxido de sodio (0.86g, 8.9mmol). La mezcla se revolvió a 70°C en nitrógeno durante 18 horas. Esta mezcla se diluyó con éter (35mL), se lavó con salmuera (2x35mL), se secó (sulfato de sodio), filtró y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida hasta obtener el producto crudo (1.42g) en forma de goma parda. El producto crudo fue sometido a cromatografía de flash sobre silica gel, eluyéndose en primer lugar con metanol: cloruro de metileno (10:90) para remover impurezas, luego con metanol: cloruro de metileno: hidróxido de amonio (10:90:1 aumentándose a 20:80:2) hasta obtener una espuma amarilla (1.08g). Esta espuma fue triturada con éter para obtener un sólido cristalino. El sólido fue filtrado y secado al vacío hasta obtener el producto (8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)piridin-4-il-amina en forma de sólido amarillo.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.16 (2H, m), 7.39 (2H, d, J 1.5 Hz), 7.32 (2H, m), 7.26 (1H, m), 6.41 (2H, m), 4.25 (1H, br s), 3.55 (2H, s), 3.25 (2H, m), 3.02 (2H, t, J6 Hz), 2.05 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.55 (6H, m).

MS: 308.36 (M+1).

Paso 3:

Tert-butil éster del ácido (8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)piridin-4-il-carbámico



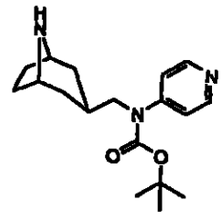
A una mezcla de (8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)piridin-4-il-amina (0.707g, 2.3mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.037g, 0.30mmol, 0.13 equivalente), y di-*tert*-butil dicarbonato (0.79g, 3.6mmol) en acetonitrilo se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y dicho residuo fue captado en cloruro de metileno (60mL). La mezcla se lavó luego con bicarbonato saturado de sodio en solución (30mL), agua (30mL), y salmuera (30mL), se secó (sulfato de sodio), filtró, y luego el solvente se evaporó

bajo presión reducida hasta obtener un producto crudo (0.96g) en forma de goma color naranja. El producto crudo fue sometido a cromatografía de flash sobre silica gel eluyéndose primero con metanol: cloruro de metileno (10:90), luego con metanol: cloruro de metileno: hidróxido de amonio (10:90:1) hasta obtener el producto del *tert*-butil éster del ácido (8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)piridin-4-il-carbámico en forma de aceite amarillo.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.52 (2H, m), 7.40-7.23 (5H, m), 7.19 (2H, m), 3.60 (2H, d, J7 Hz), 3.51 (2H, m), 3.18 (2H,br s), 1.99 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.42 (6H, m).

Paso 4:

Tert-butil éster del ácido (8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)piridin-4-il-carbámico

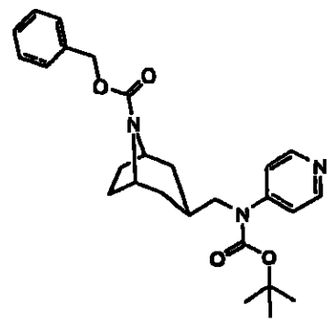


A una mezcla de *tert*-butil éster del ácido (8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)piridin-4-il-carbámico (0.917g, 2.25mmol) y 10% paladio sobre carbono (0.60g) en metanol (25mL) se hidrogenó (53psi hidrógeno) durante 18 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de una Celita. La torta de filtró se lavó con metanol (3x25mL) y el filtrado se concentró a una presión reducida hasta obtener el producto crudo (0.592g) en forma de goma. El producto crudo fue cromatografiado por flash sobre silica gel eluyéndose con metanol: cloruro de metilo: hidróxido de amonio (10:90:1 aumentándose a 20:80:2) y obtener el producto en forma de espuma sólida blanca.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.53 (2H, m), 7.19 (2H, m), 380 (2H, s), 3.64 (2H, d, J7 Hz), 2.6-2.0 (1H, br s), 2.10 (1H, m), 2.07 (2H, m), 1.63 (6H, m), 1.48 (9H, s).

Paso 5:

Bencil éster del ácido 3-*exo*-[(*tert*-Butoxicarbonil-piridin-4-il-amino)metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

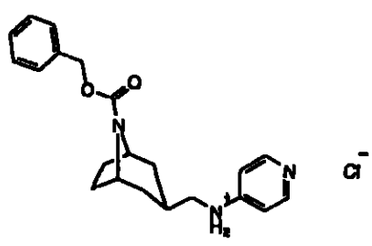


A una mezcla rápidamente agitada *tert*-butil éster del ácido (8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)piridin-4-il-carbámico (95mg, 0.30mmol), bicarbonato de sodio (76mg, 0.90mmol), cloruro de metileno (0.8mL), y agua (0.8mL) enfriada en baño de aceite, se le agregó cloroformato de bencilo (57µL, 68mg, 0.40mmol). la mezcla se revolvió durante 18 horas mientras se calentaba del baño de hielo hasta alcanzar la temperatura ambiente. Esta mezcla se diluyó con diclorometano (5mL) y luego las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2mL), y salmuera (2mL), luego se secó (sulfato de sodio) y se filtró y el solvente se evaporo bajo presión reducida hasta obtener un producto crudo (112mg) en forma de aceite amarillo pálido. El producto produjo el cromatografiado sobre una placa preparada de silica gel de 2mm con etil acetato: hexano (3:2) hasta obtener el producto bencil éster del ácido 3-*exo*-[(*tert*-butoxicarbonil-piridin-4-il-amino) metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico en forma de goma incolora.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.53 (2H, d, J6 Hz), 7.34 (5H, m), 7.17 (2H, d, J6 Hz), 5.12 (2H, s), 4.29 (2H, br s), 356 (2H, d, J7 Hz), 2.17 (1H, m), 1.92 (2H, m), 1.55-1.31 (15H, m).

Paso 6:

Hidrocloruro del bencil éster del ácido 3-*exo*-(Piridin-4-ilaminometil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



Dentro de una solución bencil éster del ácido 3-*exo*-[(*tert*-butoxicarbonil-piridin-4-il-amino)metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (54mg, 0.12mmol), en etil acetato (1mL) enfriado en un baño de hielo, se aplicó cloruro de hidrógeno en

burbujas durante 2 minutos. La solución se agitó durante 1 hora con enfriamiento por baño de hielo, se desgasificó con nitrógeno, y luego se concentró a una presión reducida. La goma residual se disolvió en cloruro de metileno (0.5mL) y luego la solución se diluyó con éter (5mL) para depositar una goma. Se decantó el sobrenadante, y la goma se trituró con éter, luego el sólido resultante se filtró y se secó al vacío hasta obtener el hidrocloruro del bencil éster del ácido 3-*exo*-(piridin-4-ilaminometil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico en forma de un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13.34 (1H, br s), 8.68 (1H, m), 8.19 (1H, br s), 8.06 (1H, br s), 7.36 (5H, m), 6.90 (2H, d, J7 Hz), 5.08 (2H, s), 4.20 (2H, br s), 3.11 (2H, t, J6 Hz), 2.17 (1H, m), 1.88 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.31 (2H, m).

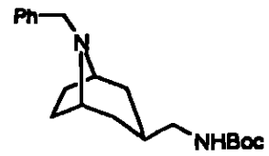
MS: 352.41 (M+1).

EJEMPLO 108:

Bencil éster del ácido 3-*exo*-[(9H-Purin-6-ilamino)-metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Paso 1:

Tert-butil éster del ácido (8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)carbámico



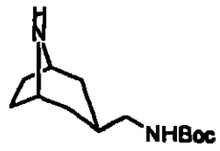
A una solución de (8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-il)metilamina (**EJEMPLO 107, Paso 1**) (0.65g, 2.8mmol) en diclorometano (30mL) se agregó bicarbonato de di-*tert*-butilo (0.65mL, 0.69g, 3.0mmol). La solución se agitó durante 18 horas bajo nitrógeno. La solución fue diluida con diclorometano (50mL), se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (25mL), agua (25mL), y salmuera (25mL), se secó (sulfato de sodio), y luego se filtró, después el solvente se evaporó bajo presión reducida hasta obtener un producto crudo (0.993g) en forma de sólido

amarillo pálido. Luego una solución del producto crudo en acetato de etilo (5mL) se filtró a través de una almohadilla de sílica gel, eluyéndose con etil acetato: hexano (2:1). El filtrado fue evaporado bajo presión reducida hasta obtener el producto *tert*-butil éster del ácido (8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)carbámico en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37 (2H, d, J7 Hz), 7.30 (2H, t, J7 Hz), 7.24 (1H, m), 4.55 (1H, br s), 3.53 (2H, s), 3.19 (2H, s), 2.99 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.55 (4H, m), 1.44 (11H, m).

Paso 2:

Tert-butil éster del ácido (8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)carbámico



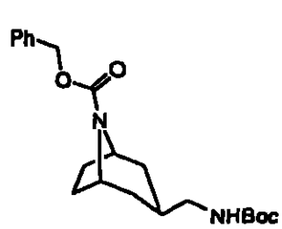
Una mezcla de *tert*-butilo (8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-exo-il)metilcarbamato (0.892g, 2.7mmol) y 10% paladio sobre carbono (0.55g) en metanol (50mL) se hidrógeno bajo un balón de hidrógeno durante 18 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de una Celita. La torta de filtró se lavó con metanol (3x25mL) y el filtrado se concentró bajo presión reducida hasta obtener el producto *tert*-butil éster del ácido crudo (8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil)carbámico en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.57 (1H, br s), 3.53 (2H, s), 2.96 (2H, m), 1.95-1.77 (4H, m), 1.72-1.50 (4H, m), 1.44 (9H, m), 1.24 (2H, m).

MS: 241.32 (M+1).

Paso 3:

Bencil éster del ácido 3-*exo*-(*tert*-Butoxicarbonilamino-metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



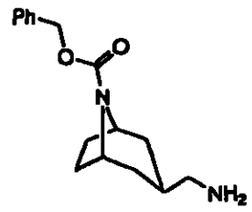
A una mezcla de *tert*-butil 8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetilcarbamato (0.84g, 3.5mmol) en acetonitrilo (35mL) se le agregó 1-{[(benciloxi)carbonil]oxi}pirrolidina-2,5-diona (0.87g, 3.5mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas bajo nitrógeno. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (150mL) y agua (75mL), y luego se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (2x75mL) y salmuera (50mL), se secó (sulfato de sodio), y filtró y luego el solvente se evaporo bajo presión reducida hasta obtener un producto crudo (1.31g) en forma de sólido blanco. Este producto puro fue purificado por cromatografía de columna de flash sobre silica gel, eluyéndose con acetato de etilo: hexano (30:70 aumentándose a 50:50) hasta obtener el producto bencil éster del ácido 3-*exo*-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36 (5H, m), 5.13 (2H, s), 4.56 (1H, br s), 4.32 (2H, br s), 2.94 (2H, m), 2.00 (3H, m), 1.62 (4H, m), 1.48-1.25 (11H, m).

MS: 375.39 (M+1).

Paso 4:

Bencil éster del ácido 3-*exo*-Aminometil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



El bencil 3-*exo*-{[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0.94g, 2.5mmol) se colocó en un frasco de tres cuellos bajo condiciones de nitrógeno y se enfrió con un baño de hielo. Se agregó ácido trifluoroacético (6mL) por goteo y la mezcla se revolvió durante 1 hora con enfriamiento mediante baño de hielo. La mezcla se virtió en solución enfriada de 5N hidróxido de sodio (16mL) y luego la mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno (4x50mL). El extracto fue lavado con salmuera (50mL), secado (sulfato

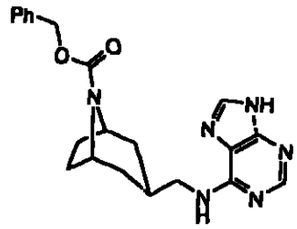
de sodio), filtrado y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida hasta obtener un producto en forma de aceite incoloro.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36 (5H, m), 5.14 (2H, s), 4.33 (2H, br s), 2.52 (2H, d, J6 Hz), 1.96 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.67 (2H, d, J7 Hz), 1.61 (2H, m), 1.42-1.25 (4H, m).

MS: 275.34 (M+1).

Paso 5:

Bencil éster del ácido 3-*exo*-[(9H-Purin-6-ilamino)-metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



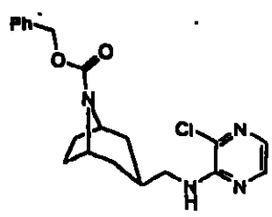
Una solución del bencil éster del ácido 3-*exo*-aminometil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (27mg, 0.10mmol), 6-cloropurina (31mg, 0.20mmol), y diisopropiletilamina (35µL, 0.20mmol) en isopropanol (2mL) se calentó al reflujo durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se capto en etil acetato (3mL). La mezcla resultante se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (1mL), agua (2x1mL), y salmuera (1mL), se secó (sulfato de sodio), y filtró y luego el solvente se evaporo bajo presión reducida hasta obtener un producto crudo (39mg) en forma de sólido amarillo. El sólido fue triturado en acetato caliente de etilo (1mL), la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y el precipitado de sólido se filtró y se secó al vacío hasta obtener el producto bencil éster del ácido 3-*exo*-[(9H-Purin-6-ilamino)-metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.86 (1H, br s), 8.16 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.61 (1H, br s), 7.35 (5H, m), 5.08 (2H, d, J2 Hz), 4.17 (2H, br s), 3.32 (2H, m), 2.26 (1H, m), 1.86 (2H, br s), 1.61 (4H, m), 1.34 (2H, m).

MS: 393.36 (M+1).

EJEMPLO 109:

Bencil éster del ácido 3-*exo*-[(3-Cloropirazin-2-ilamino) -metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



Aplicando sustancialmente el procedimiento descrito para el bencil éster del ácido 3-*exo*-[(9H-purin-6-ilamino)-metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (**EJEMPLO 108**), pero sustituyendo el 2,3-dicloropirazina para 6-cloropurina, el producto crudo (51mg) se obtuvo en forma de aceite. Este producto crudo fue filtrado a través de una almohadilla de silica gel eluyéndose con etil acetato: hexano (2:1), y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en éter, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para luego secarse el residuo al vacío hasta obtener bencil éster del ácido 3-*exo*-[(3-cloropirazin-2-ilamino) -metil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico en forma de goma amarilla.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d, J3 Hz), 7.56 (1H, d, J3 Hz), 7.36 (5H, m), 5.20 (1H, m), 5.15 (2H, s), 4.34 (2H, br s), 3.32 (2H, m), 2.21 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.60-1.40 (2H, m).

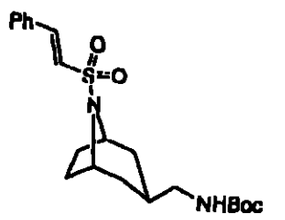
MS: 387.27 (M+1).

EJEMPLO 110:

[8-(2-Feniletanosulfonil) -8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]pirimidin-2-il-amina

Paso 1:

Tert-butil éster del ácido [8-(2-*trans*-Feniletenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]carbámico

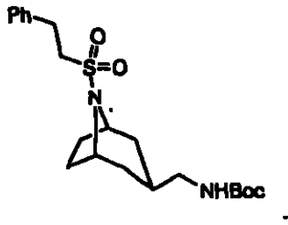


A una solución de *tert*-butil 8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetilcarbamato (**EJEMPLO 107, Paso 1**) (0.60g, 2.5mmol) y diisopropiletilamina (0.52mL, 0.39g, 3.0mmol) en cloruro de metileno (15mL), bajo nitrógeno enfriado en baño de hielo, se agregó por goteo durante 10 minutos una solución de cloruro de *trans*-2-feniletenosulfonilo (0.57g, 2.8mmol) en cloruro de metileno (10mL). La mezcla resultante se revolvió durante 18 horas bajo nitrógeno mientras se calentó a temperatura ambiente recuperándose de ese baño con hielo. La solución fue diluida con diclorometano (125mL), se lavó con solución de 1N hidróxido de sodio (50mL), agua (50mL) y salmuera (50mL), se secó (sulfato de sodio), y filtró, luego el solvente fue evaporado bajo presión reducida hasta obtener un producto crudo (0.95g) en forma de goma amarilla. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna de flash sobre silica gel, eluyéndose con etil acetato: hexano (33:67 aumentándose a 50:50) hasta lograr el producto *tert*-butil éster del ácido [8-(2-*trans*-feniletenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]carbámico en forma de goma incolora.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50-7.40 (6H, m), 6.65 (1H, d, J15 Hz), 4.58 (1H, br s), 4.24 (2H, br s), 3.00 (2H, m), 1.96 (3H, m), 1.69 (3H, m), 1.54(3H, m), 1.44 (9H, m).

Paso 2:

Tert-butil éster del ácido [8-(2-Feniletanosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]carbámico



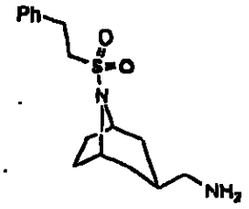
Una mezcla de *tert*-butil éster del ácido [8-(2-*trans*-feniletenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]carbámico (0.61g, 1.5mmol) y 20% hidróxido de paladio en carbono (0.30g) en etanol (50mL) se hidrogenó (52psi hidrógeno)

durante 18 horas. El catalizador se removió por filtración a través de una Celita y la torta de filtró se lavó con etanol (3x25mL) y el filtrado se concentró bajo presión reducida hasta obtener el producto *tert*-butil éster del ácido crudo [8-(2-feniletanosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]carbámico en forma de goma.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35-7.20 (5H, m), 4.56 (1H, br s), 4.24 (2H, br s), 3.24 (2H, m), 3.11 (2H, m), 2.98 (2H, t, J6 Hz), 2.02 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.74-1.51 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.37 (2H, m).

Paso 3:

C-[8-(2-Feniletanosulfonil) -8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-il]metilamina



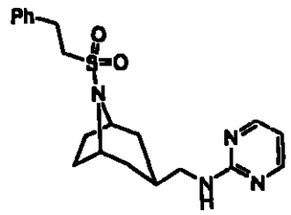
Una solución de *tert*-butil éster del ácido crudo [8-(2-feniletanosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]carbámico (0.64g, 1.5mmol) en dioxano (2mL) y ácido 3N clorhídrico (2mL) se calentó al reflujo durante 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo acuoso se enfrió en un baño de hielo y se basificó con solución de 3N hidróxido de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno (4x20mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20mL), se secó (sulfato de sodio), filtró y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida hasta obtener un producto crudo (0.404g) en forma de aceite amarillo pálido. Una solución del producto crudo en cloruro de metileno se filtró a través de una almohadilla de silica gel eluyéndose con metanol: cloruro de metileno: hidróxido de amonio (20:80:2) hasta obtener el producto *C*-[8-(2-feniletanosulfonil) -8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-il]metilamina en forma de aceite amarillo.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.21 (2H, d, J7 Hz), 4.24 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.11 (2H, m), 2.56 (2H, d, J6 Hz), 2.03 (2H, m), 1.82-1.65 (5H, m), 1.37 (4H, m).

MS.: 309.33 (M+1).

Paso 4:

[8-(2-Feniletanosulfonil) -8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]pirimidin-2-il-amina



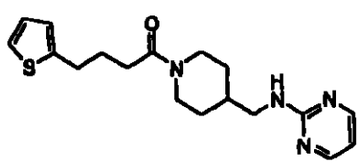
Una solución de *C*-[8-(2-feniletanosulfonil) -8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-il]-metilamina (31mg, 0.10mmol), 2-bromopirimidina (32mg, 0.20mmol), y diisopropiletilamina (35µL, 0.20mmol) en isopropanol (2mL) se calentó al reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo fue captado en acetato de etilo (3mL). La mezcla resultante se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (1mL), agua (2x1mL), y salmuera (1mL), y luego se secó (sulfato de sodio), filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida hasta obtener un producto crudo (39mg) en forma de sólido amarillo. El producto crudo fue cromatografiado en una placa preparada de silica gel de 1mm eluyéndose con acetato de etilo: hexano (2:1) hasta obtener una goma incolora (27mg). La goma se cristalizó a partir del acetato de etilo, y el precipitado se filtró, y luego se secó al vacío hasta obtener el producto [8-(2-feniletanosulfonil) -8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-ilmetil]pirimidin-2-il-amina en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (2H, d, J5 Hz), 7.32 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.21 (2H, d, J7 Hz), 6.53 (1H, t, J5 Hz), 5.11 (1H, m), 4.25 (2H, m), 3.31 (2H, t, t, J6.5 Hz), 3.24 (2H, m), 3.12 (2H, m), 2.03 (3H, m), 1.74 (4H, m), 1.46 (2H, m).

MS.: 387.31 (M+1).

EJEMPLO 111:

1-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-4-tiofen-2-il-butan-1-ona

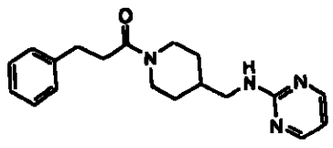


El bencil 4-[(2-pirimidinilamino)metil]-1-piperidinacarboxilato (**EJEMPL 16**) se hidrogenó según se describió en el **EJEMPLO 30, Paso 1.** La piperidina resultante

se combinó con EDC (1.3 equiv.), HOBT (1.0equiv.), y ácido 4-tiofen-2-il-butírico (1.0equiv.) en DMF y se revolvió durante 2 horas. La solución de reacción resultante se dividió en acetato de etilo y bicarbonato acuoso de sodio. La capa orgánica se separó y se lavó con buffer de ácido cítrico de con pH 4.5 (10% ácido cítrico e hidróxido de sodio), se secó (sulfato de sodio), y se concentró hasta obtener la 1-[4-(pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-4-tiofen-2-il-butan-1-ona deseada. M.S. (M+1): 345.25.

EJEMPLO 112:

3-Fenil-1-[4-(pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

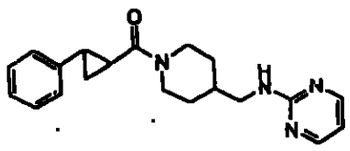


El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 111**, excepto que se sustituye el ácido 4-tiofen-2-il-butírico por el ácido 3-fenilpropiónico.

M.S. (M+1): 325.28.

EJEMPLO 113:

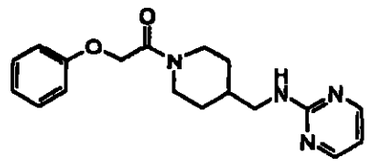
(2-Fenil-ciclopropil)-[4-(pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona



El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 111**, excepto que se sustituye el ácido 4-tiofen-2-il-butírico por el ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico. M.S. (M+1): 337.27.

EJEMPLO 114:

2-Fenoxi-1-[4-(pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-etanona

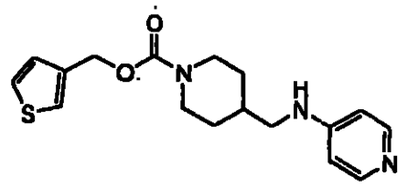


El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 111**, excepto que se sustituye el ácido 4-tiofen-2-il-butírico por el ácido fenoxiacético.

M.S. (M+1): 341.27.

EJEMPLO 115:

Tiofen-3-ilmetil éster del ácido 4-(Piridin-4-ilaminometil)-piperidina-1-carboxílico

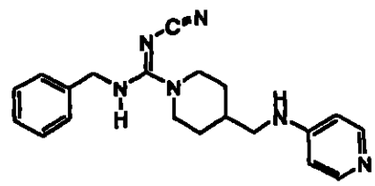


El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 30**, excepto que se sustituye el alcohol 3-fluorobencilo por tiofen-3-il-metanol.

M.S. (M+1): 332.31.

EJEMPLO 116:

N-bencil-N'-ciano-N"-[4-(piridin-4-ilaminometil)-piperidinil]-guanidina

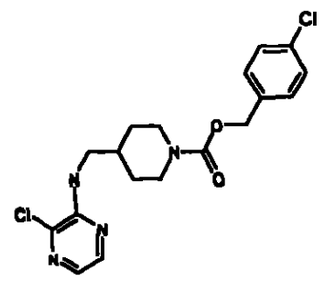


A una solución de difenil cianocarbonimidato (0.44mmol) en THF (3mL) a –78°C se le agregó bencilamina (0.44mmol, en 2mL THF) por goteo. El baño de enfriamiento se retiró y después de alcanzar los 20°C, se agregó piperidin-4-ilmetil-piridin-4-il-amina (0.44mmol, en 2mL DMF, **EJEMPLO 30**). La mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 14 horas, se enfrió y los elementos volátiles se retiraron al vacío, para luego purificar el residuo resultante mediante cromatografía de silica gel.

M.S. (M+1): 349.38

EJEMPL 117:

4-cloro-bencil éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

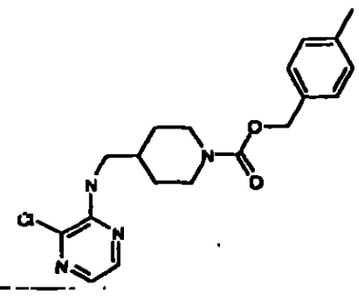


El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 47, haciendo reaccionar el 2,3-dicloropirazina con el INTERMEDIO 2b hasta obtener el compuesto del título.

M.S. (M+1): 395.

EJEMPLO 118:

4-metil-bencil éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

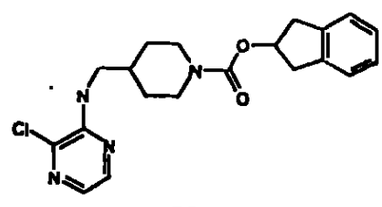


El compuesto del título se preparó según se describió en el EJEMPLO 47, haciendo reaccionar el 2,3-dicloropirazina con el INTERMEDIO 2a hasta obtener el compuesto del título.

M.S. (M+1): 375.

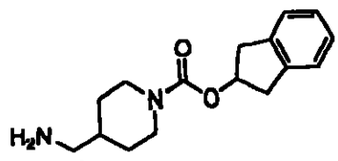
EJEMPLO 119:

Indan-2-il éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Paso 1:

Indan-2-il éster del ácido 4-Aminometil-piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para elaborar los **INTERMEDIOS 2A-E.**

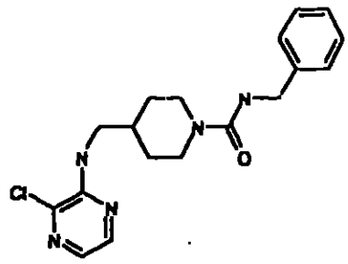
Paso 2:

Indan-2-il éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 47,** haciendo reaccionar el 2,3-dicloropirazina con la amina descrita en el **PASO 1.** M.S. (M+1): 387.

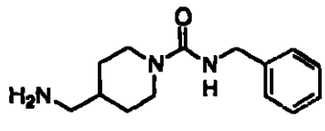
EJEMPLO 120:

Bencilamida del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Paso 1:

Bencilamida del ácido 4-Aminometil-piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para elaborar los **INTERMEDIOS 2A-E,** sustituyendo el **INTERMEDIO 1A-E** por isocianato de bencilo.

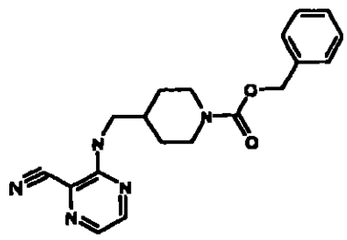
Paso 2:

Bencilamida del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó según se describió en el **EJEMPLO 47**, haciendo reaccionar el 2,3-dicloropirazina con la amina descrita en el **PASO 1**, hasta obtener el compuesto del título M.S. (M+1): 360.

EJEMPLO 121:

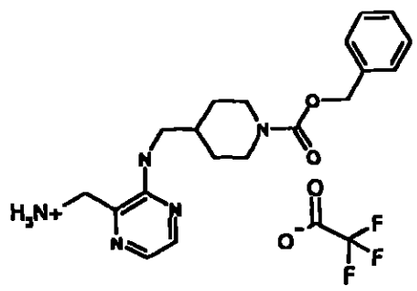
Bencil éster del ácido 4-[(3-Ciano-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el caso del **EJEMPLO 47**, utilizando 2-cloro-3-cianopirazina (Maybridge Chemicals) en lugar de utilizar la 2,3-dicloropirazina. M.S. (M+1): 352.

EJEMPLO 122:

Sal del ácido trifluoroacético del bencil éster del ácido 4-[(3-Aminometil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

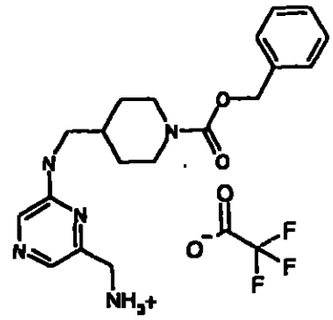


A una solución de bencil éster del ácido 4-[(3-ciano-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (130mg) (**EJEMPLO 121**) en metanol (10mL) bajo nitrógeno, se le agregó Níquel Raney (20mg) y la mezcla se revolvió bajo hidrógeno (1 atmósfera) durante 8 horas. La reacción se filtró, se concentró al

vacío y luego se purificó aplicando la cromatografía de fase reversible C-18 (con elusión de gradiente de 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso / acetonitrilo) hasta obtener el compuesto del título en forma de sal del ácido trifluoroacético. M.S. (M+1): 356.

EJEMPLO 123:

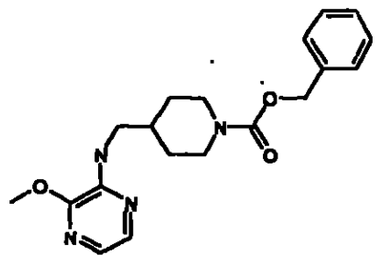
Sal del ácido trifluoroacético del bencil éster del ácido 4-[(6-Aminometil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Este se preparó de manera análoga a la descrita para la preparación del **EJEMPLO 122**, tomado de 2-cloro-6-cianopirazina (L. Bernadi et al. *Gazz, Chim. Ital.*, 91, 1431 (1961) y bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPL 13, Paso 1**). M.S. (M+1): 356.

EJEMPLO 124:

Bencil éster del ácido 4-[(3-Metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

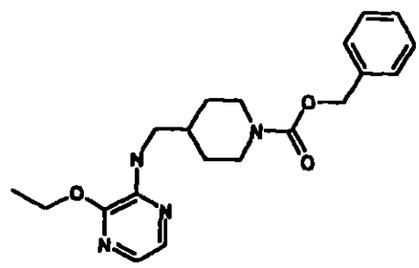


El bencil éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (2.72g, 7.54mmol) y 0.5M de metóxido de sodio en metanol (40mL) se calentaron bajo nitrógeno a 60°C durante 2 días, se enfriaron, evaporaron y luego el residuo se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y luego el solvente se evaporó hasta obtener el material crudo, purificado

por cromatografía de flash sobre silica (gradiente 25 hasta el 100%EtOAc hexano) y lograr el compuesto deseado en forma de sólido. Este sólido fue mezclado con aproximadamente (10mL) 2:1 acetato de Isopropilo: hexano y se filtró hasta obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco. M.S. (M+1): 357.

EJEMPLO 125:

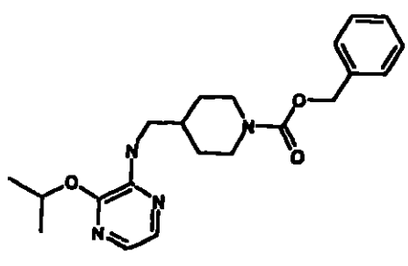
Bencil éster del ácido 4-[(3-Etoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó según se describió para el **EJEMPLO 124**, utilizando el etóxido de sodio en etanol en lugar del metóxido de sodio en metanol. M.S. (M+1): 371.

EJEMPLO 126:

Bencil éster del ácido 4-[(3-isopropoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

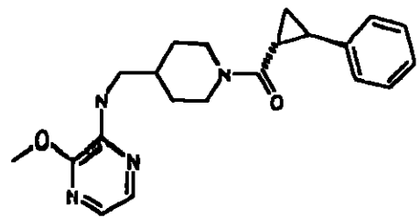


El compuesto del título se preparó según se describió para el **EJEMPLO 124**, utilizando el isopropróxido de sodio en isopropanol en lugar del metóxido de sodio en metanol.

M.S. (M+1): 371.

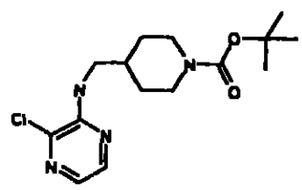
EJEMPLO 127:

{4-[(3-Metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropil)-metanona



Paso 1:

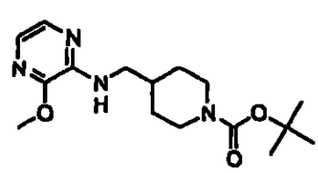
Tert-butil éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



El 2,3-Dicloropirazina (1.0g, 0.0067mol), tert-butil-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (1.6g, 0.0075mol) (Astatech) y el carbonato de cesio (2.4g, 0.0075mol) en acetonitrilo (10mL) se calentaron a 90°C bajo nitrógeno durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con etil acetato (50mL) y se lavó con agua (50mL). El extracto orgánico se secó en sulfato de sodio, se filtró y se cromatografió sobre silica utilizando un gradiente de 10 a 30% etil acetato/hexano hasta obtener el compuesto del título en forma de espuma. M.S. (M+1): 327

Paso 2:

Tert-butil éster del ácido 4-[(3-Metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

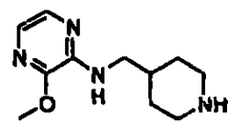


El tert-butil éster del ácido 4-[(3-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (3.0g, 0.0092mol) y 0.5M metóxido de sodio en metanol (40mL) se

calentaron bajo nitrógeno a 75°C durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con cloruro de metileno (100mL) y se lavó con agua (pH=9, ajustado con NaOH). El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio filtrado y se concentró hasta obtener el compuesto del título. M.S. (M+1): 323.

Paso 3:

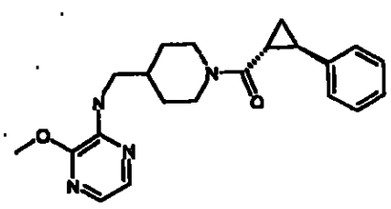
4-[(3-Metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina



El tert-butil éster del ácido 4-[(3-Metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (0.5g, 0.0015mol) y el ácido trifluoroacético (5mL) se agitaron bajo nitrógeno durante 0.5 horas. La reacción se concentró al vacío y se cromatografió sobre silica utilizando cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (90/10/2) hasta obtener el compuesto del título. M.S. (M+1): 223.

Paso 4:

{4-[(3-Metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropil)-metanona

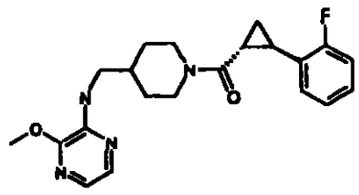


Un mezcla de 4-[(3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina (0.093g, 0.00042mol), 1-hidroxibenzotriazola (0.078g, 0.0005mol), hidrocloruro 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.097g, 0.0005mole) y ácido (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxílico (T. Tiley et al.,*J. Med. Chem.*, **15**, 1187, 1972) (0.072g, 0.00044mol) en DMF (2mL) se revolvieron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30mL), se lavó con

10% de bicarbonato de sodio acuoso (20mL) seguido de salmuera (10mL), se concentró al vacío y cromatografió sobre silica utilizando 50-100% etil acetato/hexano. La cristalización a partir del éter/hexano produjo el compuesto del título. M.S. (M+1): 367.

EJEMPLO 128:

[2-((1R,2R)-(2-Fluoro-fenil))-ciclopropil]-[4-[(3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il]-metanona

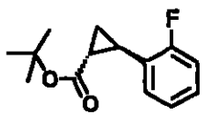


El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita para la preparación del **EJEMPLO 127, Paso 4** utilizando el ácido (1R,2R)-2-(2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, que se preparó de acuerdo con la descripción a continuación:

M.S. (M+1): 385.

Paso 1:

Tert-butil éster del ácido (R,R)-2-(2-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



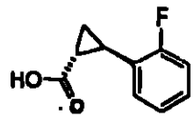
A una solución de triflato de cobre (2:1 complejo de benceno) (21mg, 0.041mmol) en cloroformo (20mL) bajo nitrógeno se le agregaron 2,2'-isopropilidenobis-(4S)-4-t-butil-2-oxazolina (12.5mg, 0.042mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró bajo nitrógeno dentro de un frasco y se agrego 2-fluoroestireno (1.0gm, 8.19mmole). Luego una solución de t-butil diazoacetato (0.63mL, 4.09mmole) en cloroformo (10mL) se agregó por goteo durante 1.5 horas y la mezcla se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se cromatografió sobre silica

utilizando 3-10% acetato de etilo/hexano hasta obtener (hi-Rf (0.6)-trans del compuesto del título en forma de aceite.

^{1}H NMR 400 MHz (δ, $CDCl_3$) δ: 1.22(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.54(m, 1H), 1.84(m, 1H), 2.58(m, 1H), 6.9-71 (m, 3H), 7.17(m, 1H).

Paso 2:

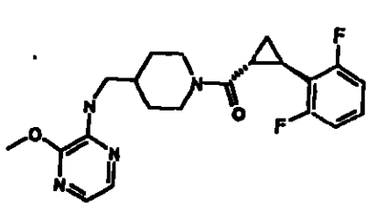
Ácido 2-(2-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



Al éster de butilo del **Paso 1** (0.52g, 0.0022mole) en diclorometano a 0°C se le agregó ácido trifluoroacético y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío hasta obtener el compuesto del título en forma de aceite. Análisis del ácido por HPLC quiral (Chirapak AD, 250X4.6mm) utilizando 95/5(A/B), 0.2% ácido trifluroacético en hexano(A) y etanol(B), 1mL/min., que demostró que el material tenía una pureza de ≥94%EE. M.S. (M+1): 181.

EJEMPLO 129:

[2-((1R,2R)-(2,6-Difluoro-fenil))-ciclopropil]-(4-[(3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-metanona

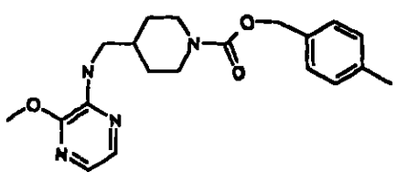


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para la preparación del **EJEMPL 127, Pas 4** utilizando el ácido (1R,2R)-2-(2,6-

difluorofenil)ciclopropanocarboxílico, (que se preparó de manera análoga a la descrita para el ácido 2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (**EJEMPLO 128**). M.S. (M+1): 403.

EJEMPLO 130:

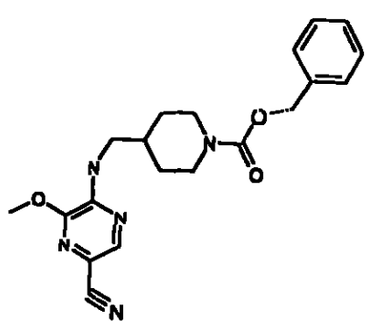
4-metil-bencil éster del ácido 4-[(3-Metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Una mezcla de 4-[(3-Metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina (**EJEMPLO 127, PASO 3**) (0.093g, 0.00042mol) y N-(4-metilbenciloxicarboniloxi)succinimida (**INTERMEDIO 1A**) (118mg) en DMF (2mL) se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con etil acetato (30mL), se lavó con 10% de bicarbonato de sodio acuoso (20mL) seguida de salmuera (10mL), luego se concentró al vacío y se cromatografió sobre silica utilizando una elusión de gradiente de 5-15% acetona/diclorometano. La concentración al vacío seguida de cristalización a partir del éter/hexano produjo el compuesto del título. M.S. (M+1): 371.

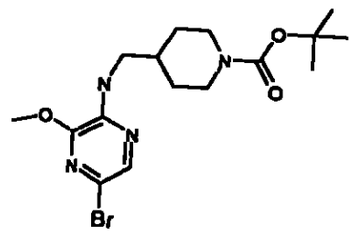
EJEMPLO 131:

Bencil éster del ácido 4-[(5-Ciano-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Paso 1:

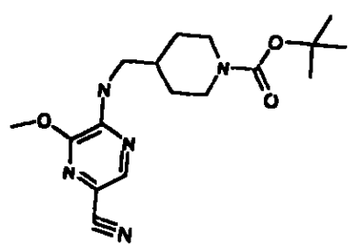
Tert-butil éster del ácido 4-[(5-Bromo-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Al tert-butil éster del ácido 4-[(3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 127, PASO 2**) (2.0g, 0.0062mol) en cloroformo (160mL) y bajo nitrógeno se le agregó la piridina (0.528mL, 0.0064mol), seguida por una adición lenta (~1 hora) de una solución de bromo (1.044g, 0.0064mol) en cloroformo (16mL). La reacción fue diluida con agua (100mL) y se removió la capa orgánica, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta lograr un aceite. El aceite fue cromatografiado sobre silica utilizando un gradiente de 0 a 4% acetona/diclorometano hasta obtener el compuesto del título en forma de espuma. M.S. (M+1): 401.

Paso 2:

Tert-butil éster del ácido 4-[(5-Ciano-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

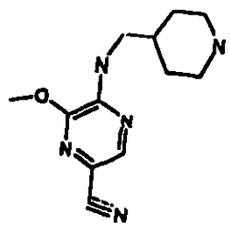


Al tert-butil éster del ácido 4-[(5-Bromo-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (0.5g, 0.00125mol) en DMSO (10mL), bajo nitrógeno, se agregó cianuro de cobre (0.565g, 0.00625mol) y la mezcla se calentó a 150°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con una mezcla de 20% hidróxido de amonio en agua (50mL) y

diclorometano (50mL) y luego se agitó durante 1 hora. La capa orgánica se retiró, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. Este aceite fue cromatografiado sobre silica utilizando un gradiente de 20-40% etil acetato/hexano hasta obtener el compuesto del título en forma de espuma. M.S. (M+1): 348.

Paso 3:

4-[(5-Ciano-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina



El compuesto antes descrito se preparó de manera análoga a la descrita para el **EJEMPLO 127, PASO 3**, a partir del tert-butil éster del ácido 4-[(5-Ciano-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico. M.S. (M+1): 248.

Paso 4:

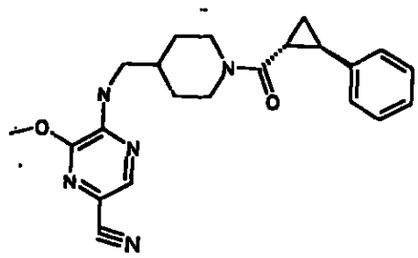
Tert-butil éster del ácido 4-[(5-Ciano-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

El compuesto antes descrito se preparó de manera análoga a la descrita para el **EJEMPLO 130**, a partir del 4-[(5-ciano-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina utilizando N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (Siga-Aldrich).

M.S. (M+1): 382.

EJEMPLO 132:

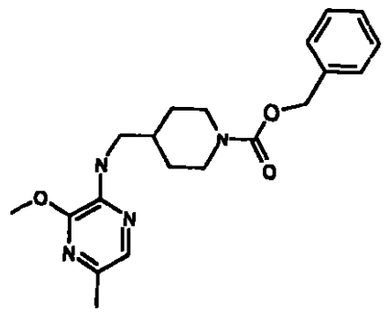
6-Metoxi-5-{[1-(2-(1R,2R)-fenil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-pirazina-2-carbonitrilo



El compuesto antes descrito se preparó de manera análoga a la descrita para el **EJEMPLO 127, PASO 4**, a partir de 4-[(5-ciano-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina (**EJEMPLO 131, PASO 3**). M.S. (M+1): 392.

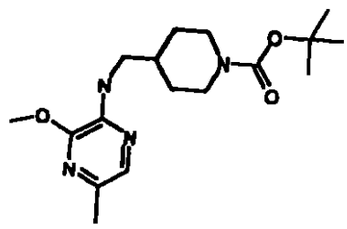
EJEMPLO 133:

Bencil éster del ácido 4-[(3-Metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Paso 1:

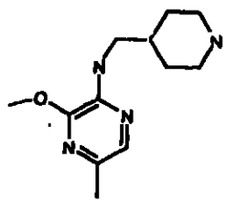
Tert-butil éster del ácido 4-[(3-Metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Al tert-butil éster del ácido 4-[(5-bromo-3-metoxi-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 131, PASO 1**) (0.20g, 0.0005mol) en tetrahidrofurano (1mL), bajo nitrógeno, se le agrego cloruro de níquel (II) 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0.034g, 0.0625mmol) seguido de una adición por goteo de 2.0M dimetilzinc en tolueno (0.313mL, 0.000625mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas, se diluyó con agua (5mL) y acetato de etilo (30mL). No se retiró la capa orgánica, y se secó en sulfato de sodio, se filtró y concentró hasta obtener un aceite. El aceite fue cromatografiado sobre silica utilizando un gradiente de 20-50% etil acetato/hexano hasta obtener el compuesto del título en forma de espuma. M.S. (M+1): 337.

Paso 2:

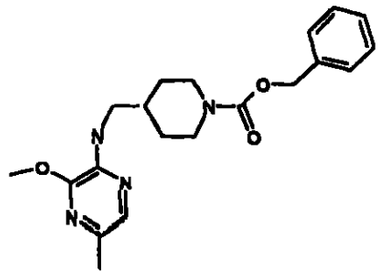
4-[(3-Metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina



El compuesto antes descrito se preparó de manera análoga a la descrita para el **EJEMPLO 127, PASO 3,** a partir del tert-butil éster del ácido 4-[(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico. M.S. (M+1): 237.

Paso 3:

Bencil éster del ácido 4-[(3-Metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

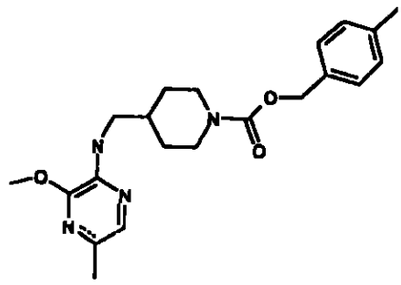


El compuesto antes descrito se preparó de manera análoga a la descrita para el **EJEMPLO 130,** a partir del 4-[(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina utilizando N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (Siga-Aldrich).

M.S. (M+1): 371.

EJEMPLO 134:

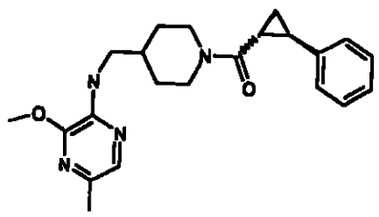
4-metil-bencil éster del ácido 4-[(3-Metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



El compuesto antes descrito se preparó de manera análoga a la descrita para el **EJEMPLO 130**, a partir de 4-[(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina (**EJEMPLO 130, PASO 2**) utilizando N-(4-metilbenciloxicarboniloxi)succinimida (**INTERMEDIO 1A**). M.S. (M+1): 385.

EJEMPLO 135:

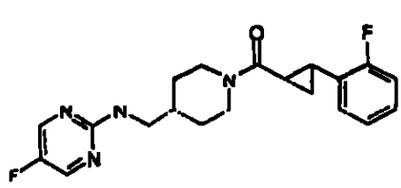
{4-[(3-Metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-((1R,2R)-fenil)-ciclopropil)-metanona



El compuesto antes descrito se preparó de manera análoga a la descrita para el **EJEMPLO 127, PASO 4**, a partir de 4-[(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilamino)-metil]-piperidina (**EJEMPLO 133, PASO 2**). M.S. (M+1): 381.

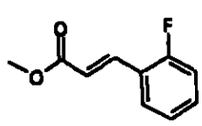
EJEMPLO 136:

Trans N-[(1-{[2-(2-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)-metil]-5-fluoropirimidin-2-amina



Paso 1:

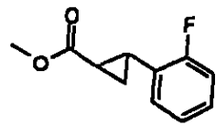
Metil (2E)-3-(2-fluorofenil)prop-2-enoato



El gas HCl se aplicó por burbuja a partir de una solución agitada de ácido 2-fluorocinnámico en metanol anhídrido. A la mezcla de reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, y luego se concentró hasta obtener el compuesto del título. M.S. (M+1): 181.

Paso 2:

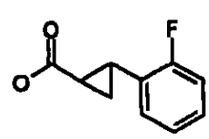
Metil 2-(2-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato



El diazometano se preparó de la siguiente manera: A una solución agitada de éter (290mL) y 40% KOH (aq, 90mL) a 0°C, se le agregó 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (24.42g, 166.53mmol), por porciones. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se enfrió a –78°C y se dejó en agitación durante 10 minutos adicionales. La capa de éter y el acetato de paladio (aproximadamente 200mg) se agregaron ambos en cantidad aproximada de 10 porciones a una solución agitada de (2E)-3-(2-fluorofenil)prop-2-enoato de metilo (3.0g, 16.65mmol) en éter (20mL) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos aproximadamente, la mezcla de reacción fue luego filtrada a través de silica gel y se concentró. M.S. (M+1): 195.

Paso 3:

Preparación del ácido 2-(2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico



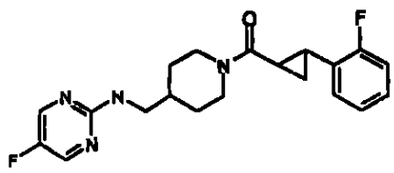
A una solución agitada de 2-(2-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (4.8g, 24.72mmol) en tetrahidrofurano (25mL), se le agregó una solución de 10M hidróxido de sodio (aproximadamente 2mL), una cantidad pequeña de agua, y suficiente metanol para lograr una mezcla de reacción homogénea. Esta mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas

242
238

aproximadamente. Después de concentrar la mezcla de reacción, se agregó 1N HCl hasta cuando la mezcla se acidificó. La capa orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo, luego se lavó con sal muera, se secó en Na_2SO_4 anhídrido y se concentró hasta lograr el compuesto del título.

M.S. (M+1): 181

Paso 4:



N-[(1-{[2-(2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina

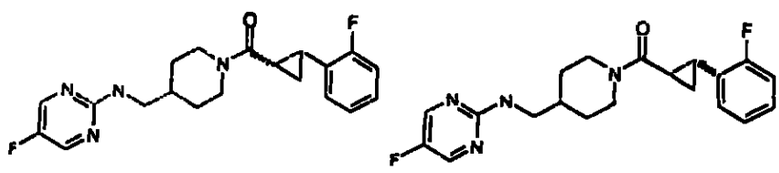
Una solución de bencil éster del ácido 4-[(5-fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico **(EJEMPLO 71, PASO 2)** se hidrógeno a 1 atmósfera de hidrógeno sobre 10% Pd/C en etanol hasta cuando la debencilación quedó completa. La mezcla de reacción fue luego filtrada, y el catalizador se lavó con etanol y el solvente se evaporó hasta obtener una amina desprotegida que se acoplo con el ácido 2-(2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico aplicando las condiciones descritas en el **EJEMPLO 127, PASO 4** hasta obtener el compuesto del título después de realizar la cromatografía en silica.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 8.15 (m, 2H); 7.17 (brs, 1H); 7.04 (m, 2H); 5.47 (brs, 1H); 4.65 (brs, 1H); 4.15 (d, 1H); 3.31 (m, 2H); 3.08 (t, 1H); 2.56 (m, 2H); 2.02 (brs, 1H); 1.90 (m, 3H); 1.67 (m, 1H); 1.22 (m, 4H).

M.S. (M+1): 373.

EJEMPLO 137:

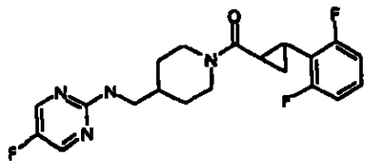
(S,S) y (R,R) N-[(1-{[2-(2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina



La separación de los dos enantiómeros de N-[(1-{[2-(2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina se logró en una columna Chiralpak AD, eluyéndose con 0.1% dietilamina en hexano/2-propanol.

EJEMPLO 138:

N-[(1-{[2-(2,6-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina



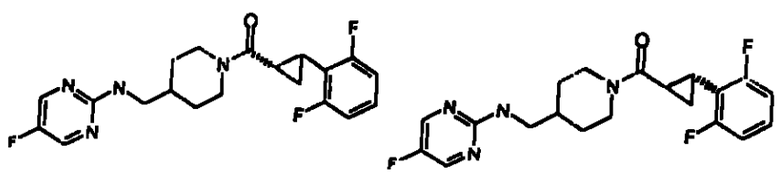
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **EJEMPLO 136**, a partir del ácido 2,6-difluorocinnámico.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (s, 2H); 7.13 (brs, 1H); 6.82 (dd, 2H); 5.20 (s, 1H); 4.67 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.32 (dd, 2H); 3.11 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.38 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 1.94-1.80 (m, 2H); 1.66 (m, 2H); 1.40-1.39 (m, 1H); 1.27-1.22 (m, 2H).

M.S. (M+1): 391.

EJEMPLO 139:

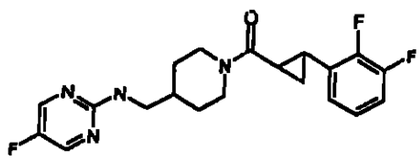
(S,S) y (R,R) N-[(1-{[2-(2,6-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina



La separación de los dos enantiómeros de N-[(1-{[2-(2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina se logró con una columna Chiralpak AD, eluyéndose con 0.1% de dietilamina en hexano/2-propanol.

EJEMPLO 140:

N-[(1-{[2-(2,3-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina



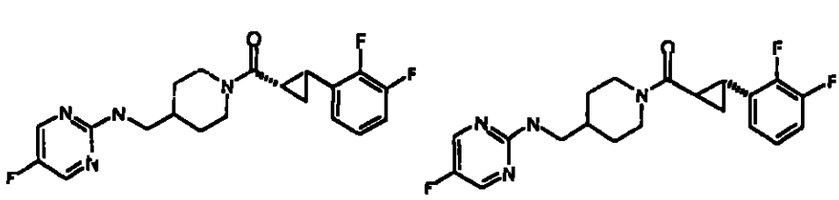
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **EJEMPLO 136**, utilizando el ácido 2,3-difluorocinnámico.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 8.15 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 6.77 (brs, 1H); 5.44 (brs, 1H); 4.65 (brs, 1H); 4.14 (d, 1H); 3.09 (t, 1H); 2.59 (m, 2H); 2.05 (brs, 1H); 1.89 (m, 3H); 1.69 (brs, 1H); 1.26 (m, 3H).

M.S. (M+1): 391.

EJEMPLO 141:

(S,S) y (R,R) N-[(1-{[2-(2,3-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina

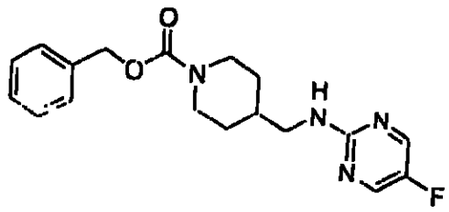


La separación de los dos enantiómeros de N-[(1-{[2-(2,3-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-fluoropirimidin-2-amina se logró en una columna Chiralpak AD, eluyéndose con 0.1% de dietilamina en hexano/2-propanol.

245
241

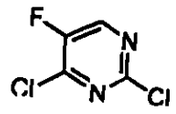
EJEMPLO 142:

Bencil –4 -{[(fluoro-pirimidin-2-il)amino]metil}piperidina-1-carboxilato



Paso 1:

2,4-dicloro-5-fluoropirimidina

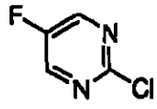


Una solución agitada de 5-fluorouracil (15.0g, 0.115mol),. N,N-dimetilanilina (7.31Ml, 0.058mol) en $POCl_3$ (107mL) se calentó hasta el reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con hielo (100g) a 0°C. La solución fue luego extraída con etil éter (3 x 200mL). La capa combinada de éter se lavó con $NaHCO_3$ (100mL) saturado y acuoso, agua (100mL), salmuera (50mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró hasta obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H, Ar).

Paso 2:

2-Cloro-5-fluoropirimidina (7)

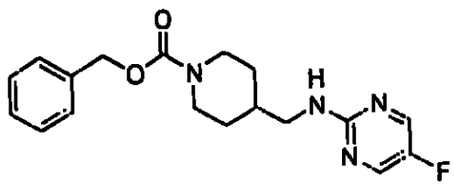


A una mezcla agitada y en reflujo de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (17.0g, 0.102mol) y zinc (100mesh, 20.0g, 0.305mol) en THF (100mL) se le agregó lentamente ácido acético (5.8mL, 0.102mol). La mezcla de la reacción resultante se sometió a reflujo durante 3 horas, y luego se enfrío a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre silica gel 60 (200g) eluyéndose con 10-50% etil

acetato en hexano hasta lograr el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (s, 2H, Ar).

Paso 3:

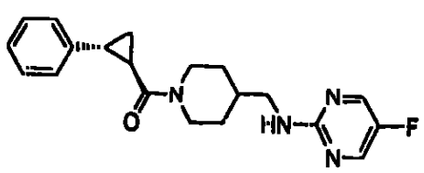
Bencil –4 -{[(5-fluoro-pirimidin-2-il)amino]metil}piperidina-1-carboxilato



Una mezcla agitada de bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, PASO 1**) (10.0g, 0.040mol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (5.3g, 0.40mol) y carbonato de cesio (26.2g, 0.081mol) en DMF (100mL) se calentó a 100° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (400mL), se lavó con $NaHCO_3$ (100mL), agua (5 x 100mL), y salmuera (50mL), se secó en Na_2SO_4 anhídrido, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado en silica gel 60(0.5kg) eluyéndose con 50-100% acetato de etilo en hexano hasta lograr el compuesto del título. M.S. (M+1): 345. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (s, 2 H, Pyr), 7.35 (m, 5 H, Ar), 5.12 (s, 2 H, $ArCH_2$), 4.21 (brs, 2 H, NCH_2), 3.29 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, $NHCH_2$), 2.78 (brs, 2 H, NCH_2), 1.80 (m, 2 H, CH), 1.77 (m, 2 H, $CHCH_2CH_2$), 1.20 (m, 2 H, $CHCH_2CH_2$).

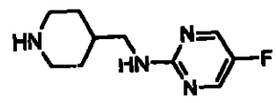
EJEMPLO 143:

5-Fluoro-2-{[(1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]amino}-pirimidina



Paso 1:

5-Fluoro-*N*-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-2-amina

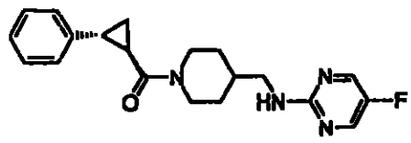


Una mezcla de bencil 4-{[(5-fluoropirimidin-2-il)amino]metil}piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 142, PASO 3**) (9.0g, 0.026mol) y Pd/C (10%, 0.9g) en metanol anhídrido (250mL) se agitó fuertemente bajo atmósfera de nitrógeno provista por un balón de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta lograr el compuesto del título. M.S. (M+1): 211.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (s, 2 H, Pyr), 5.19 (s, 1 H, NH), 3.27 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, $NHCH_2CH$), 3.11 (d, J = 9.1 Hz, 2 H, $NHCH_2CH_2$), 2.61 (t, J = 12.1 Hz, 2 H, $NHCH_2CH_2$), 1.77 (d, J = 12.7 Hz, 2 H, CH_2CH_2CH), 1.73 (m, 1 H, CH), 1.24 (m, 2 H, CH_2CH_2CH).

Paso 2:

5-Fluoro-2-{[(1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]amino}-pirimidina

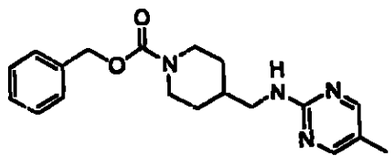


Una solución de 5-fluoro-*N*-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-2-amina (1.00g, 4.76mmol), ácido (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxílico (T. Riley et al., *J. Med. Chem.*, **15**, 1187, 1972) (0.77g, 4.76mmol), EDC (1.37g, 7.13mmol) y HOBt (0.96g,7.13mmol) en DFM (10mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200mL) se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50mL), agua (5 x 50mL), salmuera (20mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo se cromatografió en silica gel 60(90g), eluyéndose con 10:1-15:89-75 CH_2Cl_2:2-propanol: hexano hasta lograr el compuesto del título. M.S. (M+1): 355.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (s, 2 H, Pyr), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, Ar), 7.19 (t, J = 6.6 Hz, 1 H, Ar), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, Ar), 5.15 (s 1 H, NH), 4.64 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, NCH_2), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1 H, NCH_2), 3.30 (s, 2 H, CH_2NH), 3.06 (q, J = 12.8 Hz, 1 H, NCH_2), 2.62 (t, J = 12.1 Hz, 1 H, NCH_2), 2.46 (brs, 1 H, ArCH), 1.98 (m, 1 H, CHCO), 1.87 (m, 1 H, CH_2CHCH_2), 1.82 (m, 2 H, CH_2CH_2CH), 1.65 (m, 1 H, $CHCH_2CH$), 1.26 (m, 1 H, $CHCH_2CH$), 1.21 (m, 2 H, CH_2CH_2CH),

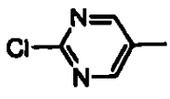
EJEMPLO 144:

Bencil 4-{[(5-metilpirimidin-2-il)amino]metil}piperidina-1-carboxilato



Paso 1:

2-cloro-5-metilpirimidina

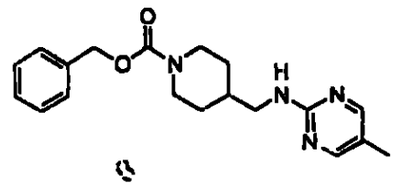


A una mezcla agitada en el reflujo de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina [1780-31-0] (Sigma-Aldrich) (40.0g, 0.245mol) y zinc (100mesh, 48.1g, 0.736mol) en THF (250mL) se le agregó lentamente ácido acético (14.0mL, 0.245mol). La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 3 horas, luego se enfrío a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo fue cromatografiado en silica gel 60 (0.5kg), eluyéndose con un gradiente de 10-50% acetato de etilo en hexano hasta lograr el título del compuesto. M.S. (M+1): 129.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (s, 2 H, Ar), 2.32 (s, 3 H, CH_3).

Paso 2:

Bencil 4-{[(5-metilpirimidin-2-il)amino]metil}piperidina-1-carboxilato

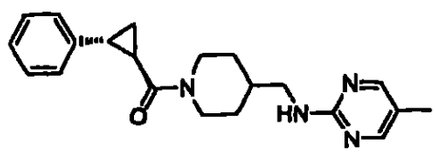


Una mezcla agitada de bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 13, PASO 1**) (20.0g, 0.081mol), 2-cloro-5-metilpirimidina (10.4g, 0.081mol) y carbonato de cesio (52.5g, 0.161mol) en DMF (200mL) se calentó a 150°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (700mL), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (200mL), agua (5 x 200mL), y salmuera (100mL), se secó en sulfato de sodio anhídrido, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado sobre silica gel 60 (1kg), eluyéndose con 50-100% acetato de etilo en hexano hasta lograr el compuesto del título. M.S. (M+1): 341.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (s, 2 H, Pyr), 7.35 (m, 5 H, Ar), 5.12 (s, 2 H, $ArCH_2$), 5.00 (s, 1 H, NH), 4.20 (brs, 2 H, NCH_2), 3.31 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, $NHCH_2$), 2.77 (brs, 2 H, NCH_2), 2.12 (s, 3 H, CH_3), 1.78 (m, 1 H, CH), 1.77 (m, 2 H, $CHCH_2CH_2$), 1.20 (m, 2 H, $CHCH_2CH_2$).

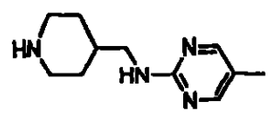
EJEMPLO 145:

5-Metil-2-{[(1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]amino}-pirimidina



Paso 1:

5-Metil-*N*-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-2-amina

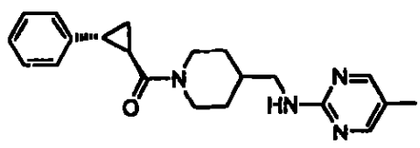


Una mezcla de bencil 4-{[(5-metilpirimidin-2-il)amino]metil}piperidina-1-carboxilato (**EJEMPLO 144**) (13.0g, 0.038mol) y Pd/C (10%, 1.3g) en metanol anhídrido (500mL) se agitó fuertemente bajo una atmósfera de hidrógeno proporcionada por un balón de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y dicho filtrado se concentró hasta obtener 5-metil-*N*-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-2-amina. M.S. (M+1): 207.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (s, 2 H), 5.10 (s, 1 H), 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.20 (d, J = 12.3 Hz, 2 H), 2.65 (d t, J = 12.3 & 2.6 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.82 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 1.77 (m, 1 H), 1.31 (q d, J = 12.1 & 3.7 Hz, 2 H).

Paso 2:

5-Metil-2-{[(1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]amino}-pirimidina

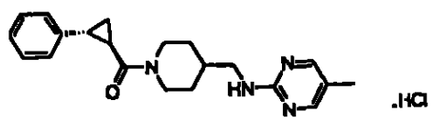


Una solución de 5-metil-*N*-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-2-amina (5.00g, 0.24mol), ácido (1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropanocarboxílico (T. Riley et al., *J. Med. Chem.*, (1972), **15**, 1187) (3.93g, 0.024mol), EDC (6.97g, 0.036mol) y HOBt (4.91g, 0.036mol) en DFM (50mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400mL), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100mL), agua (5 x 100mL), salmuera (50mL), se secó en sulfato de sodio anhídrido, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado en silica gel 60 (400g), eluyéndose con 50-100% acetato de etilo en hexano hasta lograr 5-metil-2-{[(1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]amino}pirimidina. M.S. (M+1): 351.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (s, 2 H), 7.28 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.01 (s, 1 H), 4.63 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 3.05 (q, J = 12.2 Hz, 1 H), 2.62 (t, J = 12.5 Hz, 1 H), 2.46 (brs, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.97 (s, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 1.81(d, J = 13.3 Hz, 2 H), 1.64 (s, 1 H), 1.26 (s, 1 H), 1.22 (m, 2 H),

EJEMPLO 145A:

Cloruro de 5-Metil-2-{[(1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-amino}pirimidinium



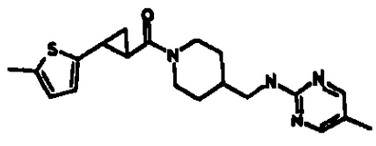
5-Metil-2-{[(1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]amino}-pirimidina (6.81g, 19.4mmol) (**EJEMPLO 145**) se disolvió en EtOH (400mL) y 1M HCl en éter (19.4mL, 19.4mmol) agregado. La solución se concentró luego y el residuo se cristalizó a partir de 30% 2-propanol en éter (100mL) hasta obtener el compuesto del título. El Punto de Fusión fue de 157.5°C.

M.S. (M+1): 351.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (s, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 4.55 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.14 (q, J = 12.9 Hz, 1 H), 2.69 (t, J = 12.1 Hz, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.19 (brs, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 1.82(d, J = 12.9 Hz, 2 H), 1.53 (m, 1 H), 1.29 (m, 1 H), 1.17 (m, 2 H).

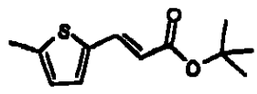
EJEMPLO 146:

5-Metil-N-[(1-{[2-(5-metiltien-2-il)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-pirimidin-2-amina



Paso 1:

Tert-Butil (2E)-3-(5-metiltien-2-il)prop-2-enoato



A una solución de tert-butil dietilfosfonoacetato (1.12mL, 4.76mmol) en THF (5mL) a –78°C se le agregó LHMDS (1.0M en THF, 4.76mL, 4.76mmol). Después de 5

minutos a –78°C, se agregó 5-metil-2-tiofeno-carboxaldéhido (0.43mL, 3.96mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se revolvió durante 10 minutos y se virtió en EtOAc/H_2O. Las capas fueron separadas y luego la capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado sobre silica (elusión de gradiente; hexanos hasta 4:1 hexanos:EtOAc) hasta lograr el *tert*-butil (2E)-3-(5-metiltien-2-il)prop-2-enoato en forma de aceite transparente.

Paso 2:

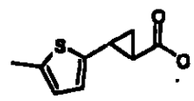
tert-Butil 2-(5-metiltien-2-il)ciclopropanocarboxilato



El *tert*-Butil (2E)-3-(5-metiltien-2-il)prop-2-enoato se ciclopropanó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **EJEMPLO 136, PASO 2**, proporcionando después de la cromatografía, el *tert*-butil 2-(5-metiltien-2-il)ciclopropanocarboxilato.

Paso 3:

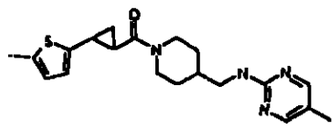
Acido 2-(5-Metiltien-2-il)ciclopropanocarboxílico



A una solución de *tert*-butil 2-(5-metiltien-2-il)ciclopropanocarboxilato (100mg, 0.42mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a temperatura ambiente se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró al vacío. El ácido crudo 2-(5-metiltien-2-il)ciclopropanocarboxílico se utilizó sin purificaciones posteriores. M.S. (M + 1) 182.

Paso 4:

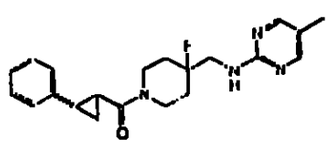
5-Metil-N-[(1-{[2-(5-metiltien-2-il)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-pirimidin-2-amina



El ácido 2-(5-Metiltien-2-il)ciclopropanocarboxílico se acopló con la amina 5-metil-*N*-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-2-amina (**EJEMPLO 144, PASO 3**) de acuerdo con el procedimiento descrito para el **EJEMPLO 144, PASO 4**, proporcionando después de la cromatografía, 5-metil-N-[(1-{[2-(5-metiltien-2-il)ciclopropil]carbonil}-piperidin-4-il)metil]-pirimidin-2-amina. M.S. (M +1): 371.

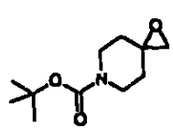
EJEMPLO 147:

N-[(4-fluoro-1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-metilpirimidin-2-amina



Paso 1:

tert-Butil 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato

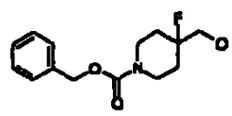


A una solución de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato ((0.50g, 2.51mmol) en THF/DMF (2:1, 6mL) a 60°C se le agregó yoduro de trimetilsulfoxonio (0.58g, 2.63mmol) y t-butóxido de sodio (0.25g, 2.63mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 30 minutos, se enfrío a temperatura ambiente y luego se concentró. El agua se agrego y la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las materias orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 filtrado y concentrado. La purificación sobre silica gel (3:1, hexanos: EtOAc) produjo el tert-butil 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato en forma de aceite transparente que se solidificó mientras estuvo en reposo.

~~254~~
250

Paso 2:

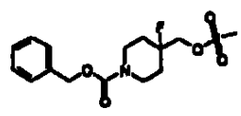
Bencil 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato



A una solución de tert-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (7.0g, 32.8mmol) en CH_2Cl_2 (14mL) a -10^0C se le agregó HF-piridina (11.6mL, 82.1mmol) por porciones. La mezcla de reacción se revolvió durante 10 minutos a –10°C, y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de revolver durante 16 horas, la reacción se neutralizó con $NaCO_3$ acuoso, y se extrajo con CH_2Cl_2. Luego la capa acuoso se concentró hasta obtener una pasta blanca que suspendió en CH_2Cl_2 (100mL). La N-benciloxicarboniloxisuccinimida (8.2g, 32.8mmol) se adicionó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y H_2O, y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. La purificación sobre silica gel (10:1 a 1:1 hexanos:EtOAc) produjo bencil 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato en forma de aceite transparente. M.S. (M+1): 268.

Paso 3:

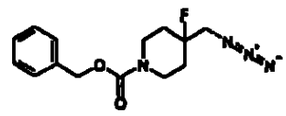
Bencil 4-fluoro-4-{[(metilsulfoxido)oxi]metil}piperidina-1-carboxilato



A una solución de bencil 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (1.0g, 3.7mmol) en CH_2Cl_2 (10mL) a temperatura ambiente se le agregó cloruro metanosulfonilo (0.29mL, 3.7mmol) y trietilamina (104mL, 7.5mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró, concentró y purificó sobre silica gel (10:1 a 1:2 hexanos: EtOAc) hasta lograr bencil 4-fluoro-4-{[(metilsulfoxido)oxi]metil}piperidina-1-carboxilato. M.S. (M+1): 346.

Paso 4:

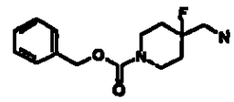
Bencil 4-(acidometil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato



A una solución de bencil 4-fluoro-4-{[(metilsulfoxido)oxi]metil}piperidina-1-carboxilato (1.3g, 3.7mmol) en DMF (10mL) a temperatura ambiente se le agregó NaN_3 (2.4g, 37.00mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 60 horas, se enfrió y se dividió entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, concentró y purificó sobre silica gel (10:1 a 1:2 hexanos: EtOAc) hasta obtener bencil 4-(acidometil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato. (0.86g, con producción al 80%). M.S. (M+1): 293.

Paso 5:

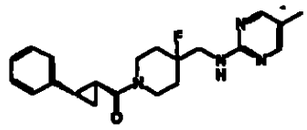
Bencil 4-(aminometil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato



A una solución de bencil 4-(acidometil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (1.5g, 5.1mmol) en THF (10mL) a temperatura ambiente se le agregó agua (0.92mL, 0.92mmol) y trifenilfosfina (4.3g, 15.4mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 horas, se concentró, disolvió en HCl (1M) y luego se extrajo con Et2O cuatro veces. La capa acuosa fue basificada hasta pH 11 y se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró. La mezcla cruda se cromatografió en silica gel (CH2Cl2 a 80:20:2 CH2Cl2:MeOH:NH4OH) hasta obtener bencil 4-(aminometil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato. M.S. (M+1): 267.

Paso 6:

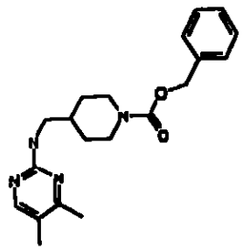
N-[(4-fluoro-1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-metilpirimidin-2-amina



El bencil 4-(aminometil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato se acopló con 2-cloro-5-metilpirimidina, se desprotegió y acopló con el ácido (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito para el **EJEMPLO 144, PASOS 2, 3, 4** proporcionando después de la cromatografía, N[(4-fluoro-1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-metilpirimidin-2-amina. M.S. (M+1): 369.

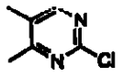
EJEMPLO 148:

Bencil éster del ácido 4-[(4,5-Dimetil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Paso:

2-Cloro-4,5-dimetilpirimidina



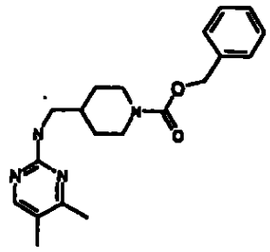
Al 2-cloro-5-metilpirimidina (**EJEMPLO 144, PASO 1**) (0.50g, 0.00389mol) en dietil éter (12mL) a –30°C y bajo nitrógeno se le agregó por goteo 1.4M metillitio (2.90mL, 0.00405mol) y a la reacción se le agitó a una temperatura de –30°C durante 30 minutos y a 0°C por espacio de 30 minutos. La reacción se neutralizó con una solución de ácido acético (0.242mL), agua (0.039mL, y THF (0.8mL) y luego una solución de DDQ (0.92g, 0.00405mol) en THF que se agregó. La reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se volvió a enfriar a

0°C y se agrego 3N hidróxido de sodio. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos después de lo cual se formó un precipitado aceitoso grueso. El sobrenatante orgánico se decantó y el residuo se lavó con dietil éter (2 x 20mL). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se filtraron a través de una almohadilla de silica y dicha almohadilla de silica se lavó con dietil éter. El filtrado se concentró al vacío hasta obtener el compuesto del título en forma de aceite. M.S. (M9+1): 143.

^{1}H NMR 400 MHz (δ, $CDCl_3$) δ: 2.22 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 8.27 (s, 1H).

Paso 2:

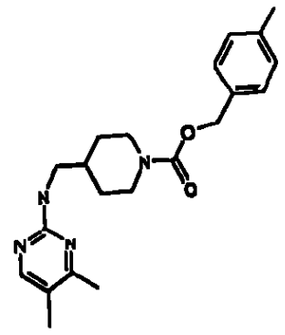
Bencil éster del ácido 4-[(4,5-Dimetil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la utilizada para la preparación del **EJEMPLO 144, PASO 2** utilizando 2-cloro-4,5-dimetilpirimidina en lugar del 2-cloro-5-metilpirimidina hasta obtener el compuesto del título. M.S. (M+1): 355.

EJEMPLO 149:

Bencil éster del ácido 4-[(4,5-Dimetil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

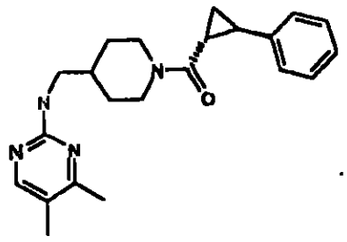


El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4,5-dimetilpirimidina **(EJEMPLO 148, PASO 1)** e **INTERMEDIO 2A** según se describió de una manera similar a la señalada en el **EJEMPLO 144, PASO 2**, hasta lograr el compuesto del título. M.S. (M+1): 369.

Los siguientes **EJEMPLOS 150-152** se prepararon a partir del bencil éster del ácido 4-[(4,5-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 148**) mediante la hidrogenación del grupo CBZ según se describió en el **EJEMPLO 145, PASO 1**, seguido del acople con el ácido pertinente según se describió en el **EJEMPLO 145, PASO 2.**

EJEMPLO 150:

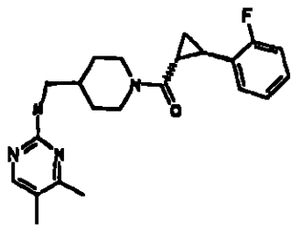
Trans {4-[(4,5-Dimetil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-fenil-ciclopropil)-metanona



M.S. (M+1): 365.

EJEMPLO 151:

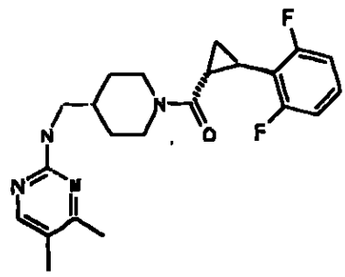
{4-[(4,5-Dimetil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-[2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-metanona



M.S. (M+1): 383

EJEMPLO 152:

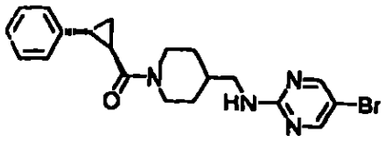
{4-[(4,5-Dimetil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-[2-(2,6-difluoro-fenil)-ciclopropil]-metanona



M.S. (M+1): 401.

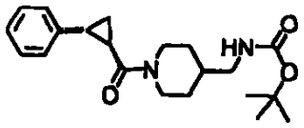
EJEMPLO 153:

5-bromo-*N*-[(1-{[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]pirimidin-2-amina



Paso 1:

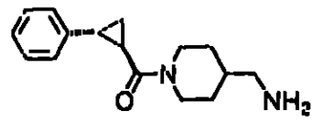
tert-butil éster del ácido [1-(2-Fenil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico



A una mezcla del *tert*-butil piperidin-4-ilmetilcarbamato (Epsilon, 0.80g, 3.73mmol), ácido (1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropanocarboxílico (T. Riley et al, *J. Med. Chem.*, 15, 1187, 1972) (0.61g, 3.73mmol), EDC (1.07g, 5.60mmol) y HOBt (0.76, 5.60mmol) en DMF (10mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200mL), se lavó con $NaHCO_3$ de solución acuosa (50mL), agua (5 x 50mL), salmuera (50mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado sobre silica gel 60 (90g), eluyéndose con 10:1 – 10:89 – 80 CH_2Cl_2:2-propanol: hexano hasta obtener el compuesto del título. (1.22g, 91.0%). M.S. (M+1): 359.

Paso 2:

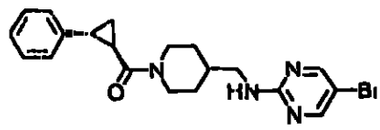
(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metilamina



A una solución de *tert*-butil (1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metilcarbamato (1.00g, 2.79mmol) en TFA (3mL) y CH_2Cl_2 (3mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró luego hasta lograr el compuesto del título en forma de sal de trifluoroacetato.

Paso 3:

5-bromo-*N*-(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]pirimidin-2-amina

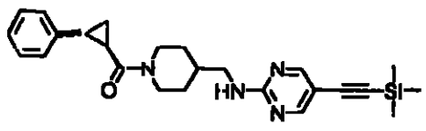


Una mezcla de sal de trifluoroacetato de (1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]-carbonil}piperidin-4-il)metilamina (1.00g, 2.69mmol), 5-bromo-2-cloro-pirimidina ([32779-36-5], 0.519g, 2.69mmol) y carbonato de cesio (1.75g, 5.37mmol) en DMF (7mL) se calentó a 100°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se dejo enfriar a temperatura ambiente, se diluyó acetato de etilo (200mL), se lavó con agua (5 x 20mL), y salmuera (10mL), luego se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado en silica gel 60, eluyéndose con 10:1 – 20:89 – 70 CH_2Cl_2:2-propanol: hexano hasta obtener el compuesto del título. (1.22g, 91.0%). M.S. (M+1): 359.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.26 (s, 2H, Pry), 7.28 (t, *J*=7.3 Hz, 2H, Ar), 7.19 (t, J=7.7Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 2H, Ar), 5.21 (s, 1H, NH), 4.64 (d, J=11.9Hz, 1H, NCH_2), 4.13 (d, J=12.9 Hz, 1H, NCH_2), 3.31 (s, 2H, $NHCH_2$), 3.05 (q, J=12.6 Hz, 1H, NCH_2), 2.62 (t, J=12.3 Hz, 1H, NCH_2), 2.46 (brs, 1H, ArCH), 1.98 (m, 1H, CHCO), 1.87 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.80 (d, J=13.1 Hz, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.65 (s, 1H, $CHCH_2CH$), 1.25 (s 1H, $CHCH_2CH$), 1.21 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$).

EJEMPLO 154:

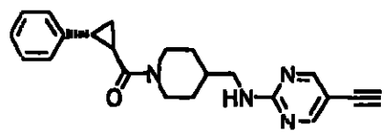
N-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-[(trimetilsilil)-etinil]pirimidin-2-amina



Una mezcla de 5-bromo-*N*-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]pirimidin-2-amina (**EJEMPLO 153**) (0.300g, 0.722mmol), trimetilsililacetileno (0.177g, 1.81mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.083g, 0.072mmol), y yoduro de cobre (0.007g, 0.036mmol) en DMSO (1mL) y dietilamina (1mL) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrío a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50mL), se lavó con agua (10mL), y salmuera (10mL), luego se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado sobre silica gel 60 (35g), eluyéndose con 10:1 – 10:89 – 80 CH_2Cl_2:2-propanol: hexano hasta obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 155:

5-Etinil-*N*-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]pirimidin-2-amina



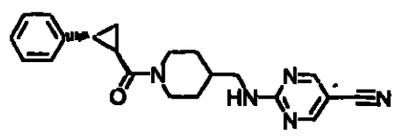
Una mezcla de *N*-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-[(trimetilsilil)etinil]pirimidin-2-amina (**EJEMPLO 154**) (0.200g, 0.462mmol), y carbonato de potasio (0.128g, 0.924mmol) en metanol (3mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacio, se diluyó luego con acetato de etilo (50mL), se lavó con agua (20mL), y salmuera (10mL), para luego secarse con Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado en silica gel 60 (35g), eluyéndose con 10:1 – 20:89 – 70 CH_2Cl_2:2-propanol: hexano hasta obtener el compuesto del título.

M.S. (M+1): 361.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, 2H, Pry), 7.28 (t, *J*=7.1 Hz, 2H, Ar), 7.19 (t, J=7.0Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 5.38 (s, 1H, NH), 4.65 (d, J=12.6Hz, 1H, NCH_2), 4.14 (d, J=14.1 Hz, 1H, NCH_2), 3.36 (m, 2H, $NHCH_2$), 3.17 (s, 1H, CCH), 3.05 (q, J=12.2 Hz, 1H, NCH_2), 2.62 (t, J=12.5 Hz, 1H, NCH_2), 2.46 (brs, 1H, ArCH), 1.97 (m, 1H, CHCO), 1.86 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.80 (d, J=12.5 Hz, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.65 (s, 1H, $CHCH_2CH$), 1.26 (m, 1H, $CHCH_2CH$), 1.23 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$).

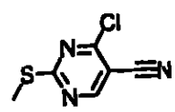
EJEMPLO 156:

2-{[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]amino}pirimidina-5-carbonitrilo



Paso 1:

4-cloro-2-(metilito)pirimidina-5-carbonitrilo

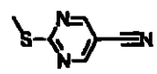


Una solución agitada de 4-hidroxi-2-(metilito)pirimidina-5-carbonitrilo (**patente Británica GB901749**) (1.00g, 5.98mmol) en $POCl_3$ (5mL) se calentó hasta el reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con hielo (100g). La solución fue luego basificada hasta pH 8 con $NaHCO_3$ saturado y acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50mL). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua (20mL), salmuera (10mL), se secaron en Na_2SO_4, y se filtraron y concentraron hasta lograr el compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.84 (s, 1H, Ar), 2.62 (s, 3H, CH_3).

Paso 2:

2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo

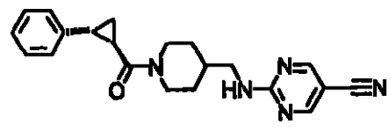


A una mezcla agitada de 4-cloro-2-(metilito)pirimidina-5-carbonitrilo (0.843g, 4.54mmol) y polvo de zinc (1.48g, 22.71mmol) en etanol (7.5mL) y agua (1.4mL) se le agregó lentamente ácido acético (0.29mL, 5.13mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó fuertemente durante 3 horas. Los sólidos fueron removidos por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo fue cromatografiado sobre silica gel 60 (35g), eluyéndose con 10:1 – 20:89 – 70 CH_2Cl_2:2-propanol: hexano hasta obtener el compuesto del título. M.S. (M+1): 152.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72 (s, 2H, Ar), 2.61 (s, 3H, CH_3).

Paso 3:

2-{[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]amino}pirimidina-5-carbonitrilo



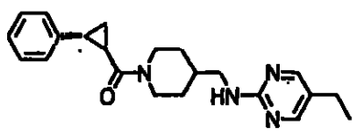
Una mezcla de (1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metilamina (**EJEMPLO 153, PASO 2**) (0.100g, 0.387mmol), 2-(metilito)pirimidina-5-carbonitrilo (0.059g, 0.387mmol) y carbonato de cesio (0.252g, 0.774mmol) en DMF (1mL) se calentó a 70°C durante 1 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó luego con acetato de etilo (50mL), se lavó con agua (5 x 10mL), y salmuera (10mL), luego se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado en una columna de fase reversa, con aplicación de 5 –95% 0.1% TFA en CH_3CN/0.1%TFA en agua hasta lograr el compuesto del título en forma de sal TFA. M.S. (M+1): 362.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (s, 1H, Pry), 8.45 (s, 1H, Pry), 7.28 (t, *J*=7.9 Hz, 2H, Ar), 7.20 (t, J=6.6Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 2H, Ar), 5.78 (s, 1H, NH), 4.66

(d, J=12.2Hz, 1H, NCH_2), 4.15 (d, J=13.1 Hz, 1H, NCH_2), 3.41 (m, 2H, $NHCH_2$), 3.06 (q, J=12.4 Hz, 1H, NCH_2), 2.62 (t, J=12.7 Hz, 1H, NCH_2), 2.47 (brs, 1H, ArCH), 1.96 (m, 1H, CHCO), 1.91 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.80 (d, J=13.2 Hz, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.65 (s, 1H, $CHCH_2CH$), 1.27 (s, 1H, $CHCH_2CH$), 1.25 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$).

EJEMPLO 157:

5-Etil-*N*-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]pirimidin-2-amina

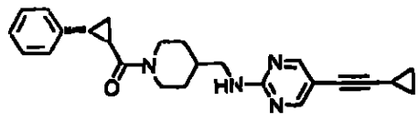


La mezcla de reacción agitada de (1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metilamina (**EJEMPLO 154, PASO 2**) (0.100g, 0.387mmol), 2-cloro-5-etil-pirimidina ([111196-81-7], 0.055g, 0.387mmol) y carbonato de cesio (0.252g, 0.774mmol) en DMF (5mL) se calentó a 150°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100mL), se lavó con agua (5 x 20mL), y salmuera (10mL), luego se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado sobre silica gel 60, eluyéndose con 10:1 – 20:89 – 70 CH_2Cl_2:2-propanol:hexano hasta lograr el compuesto del título. M.S. (M+1): 365.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (s, 2H, Pry), 7.28 (t, *J*=6.6 Hz, 2H, Ar), 7.19 (t, J=7.2 Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 2H, Ar), 5.05 (s, 1H, NH), 4.64 (d, J=12.9 Hz, 1H, NCH_2), 4.14 (d, J=12.8 Hz, 1H, NCH_2), 3.32 (s, 2H, $NHCH_2$), 3.05 (q, J=12.5 Hz, 1H, NCH_2), 2.62 (t, J=12.6 Hz, 1H, NCH_2), 2.46 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.43 (brs, 1H, ArCH), 1.97 (m, 1H, CHCO), 1.86 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.82 (d, J=13.5 Hz, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.64 (m, 1H, $CHCH_2CH$), 1.26 (m, 1H, $CHCH_2CH$), 1.22 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3H, CH_3CH_2).

EJEMPLO 158:

5-(Ciclopropiletinil)-*N*-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-pirimidin-2-amina

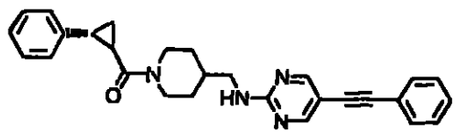


Una mezcla de 5-bromo-*N*-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]pirimidin-2-amina (**EJEMPLO 153**) (0.050g, 0.120mmol), etinilciclopropano (0.020g, 0.301mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.014g, 0.012mmol), yoduro de cobre (0.001g, 0.006mmol) en DMSO (1mL) y dietilamina (1mL) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50mL), se lavó con agua (10mL), y salmuera (10mL), luego se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado en una columna de fase reversa, con aplicación de 5 –95% 0.1% TFA en CH_3CN/0.1%TFA en agua hasta lograr el compuesto del título en forma de sal de TFA. M.S. (M+1): 401.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1H, Pry), 8.02 (s, 1H, Pry), 7.28 (t, *J*=7.4 Hz, 2H, Ar), 7.20 (t, J=7.2 Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, J=7.5 Hz, 2H, Ar), 4.64 (d, J=13.0 Hz, 1H, NCH_2), 4.15 (d, J=11.7 Hz, 1H, NCH_2), 3.50 (s, 1H, $NHCH_2$), 3.41 (s, 1H, $NHCH_2$), 3.07 (q, J=12.8 Hz, 1H, NCH_2), 2.64 (t, J=12.7 Hz, 1H, NCH_2), 2.47 (brs, 1H, ArCH), 1.98 (m, 1H, CHCO), 1.92 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.79 (d, J=13.6 Hz, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.64 (s, 1H, $CHCH_2CH$), 1.44 (m, 1H, CCCH), 1.28 (m, 1H, $CHCH_2CH$), 1.26 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$), 0.83 m, 4H, CH_2).

EJEMPLO 159:

***N*-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)metil]-5-(feniletinil)pirimidin-2-amina**



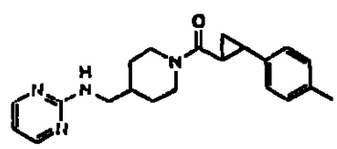
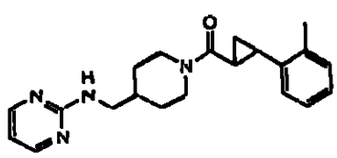
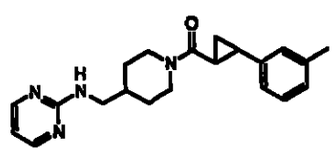
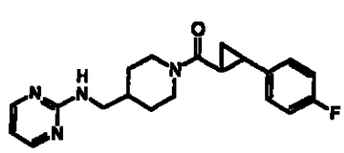
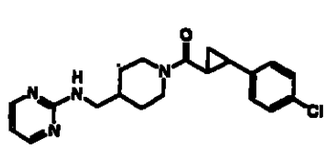
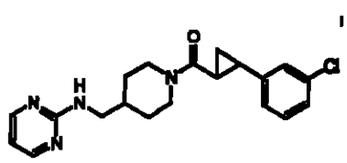
Una mezcla de 5-bromo-*N*-[(1-{[(1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)-metil]pirimidin-2-amina (**EJEMPLO 153**) (0.200g, 0.482mmol), etinilbenceno (0.123g, 0.132mmol), Pd(PPh3)4 (0.056g, 0.048mmol), y yoduro de cobre (0.005g, 0.024mmol) en DMSO (1mL) y dietilamina (1mL) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó luego con acetato de etilo (50mL), se lavó con agua (10mL), y salmuera (10mL), luego se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado en una columna de fase reversa, con aplicación de 5 –95% 0.1% TFA en CH_3CN/0.1%TFA en agua hasta obtener el compuesto del título en forma de sal de TFA. M.S. (M+1): 437.

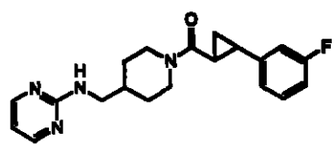
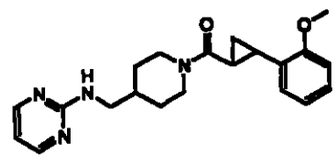
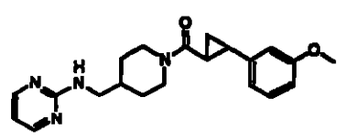
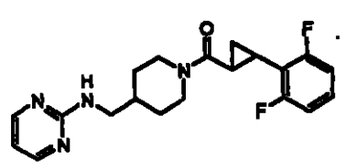
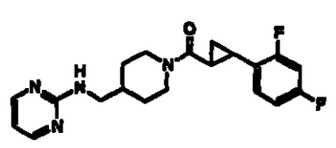
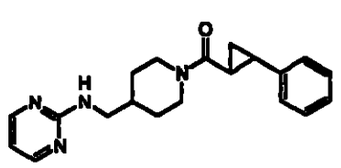
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (brs, 2H, Pry), 7.50 (m, 2H, Ay), 7.38 (m, 3H, Ar), 7.28 (t, *J*=7.9 Hz, 2H, Ar), 7.20 (t, J=7.3 Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, J=7.5 Hz, 2H, Ar), 4.66 (d, J=11.7 Hz, 1H, NCH_2), 4.16 (d, J=13.2 Hz, 1H, NCH_2), 3.46 (m, 2H, $NHCH_2$), 3.10 (m, 1H, NCH_2), 2.64 (t, J=11.9 Hz, 1H, NCH_2), 2.47 (brs, 1H, ArCH), 1.97 (m, 1H, CHCO), 1.93 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.81 (d, J=11.5 Hz, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.65 (brs, 1H, $CHCH_2CH$), 1.28 (m, 1H, $CHCH_2CH$), 1.25 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$).

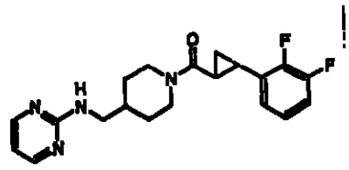
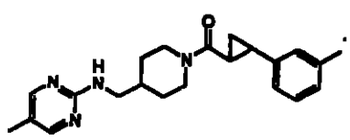
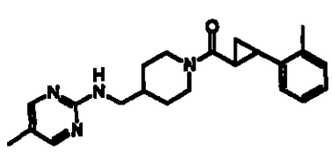
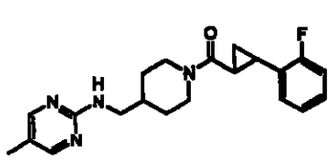
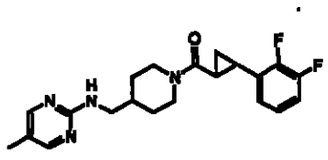
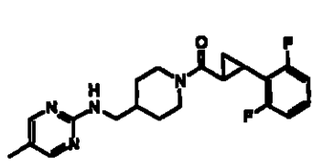
EJEMPLOS 160 HASTA 180

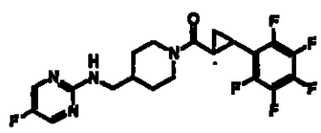
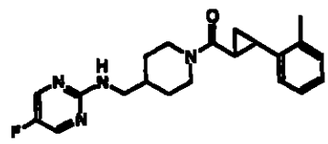
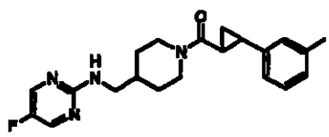
Los siguientes ejemplos se prepararon acoplando la amina apropiada (**EJEMPLO 143, PASO 1, EJEMPLO 145, PASO 1**, o piperidin-4-ilmetil-pirimidin-2-il-amina que se preparó de una manera similar a la descrita para el **EJEMPLO 143, PASO 1**, sustituyendo la 2-cloro-5-metilpirimidina por 2-cloropirimidina en el **PASO 1**), con el ácido trans fenilciclopropanocarboxílico debidamente sustituido (preparado de manera similar a la descrita en el **EJEMPLO 136**).

~~267~~ 263

EJEM.	Estructura	Nombre	M.S. (M+1)
160		[4-(Pirimidin 2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-(2-p-tolil-ciclopropil)-metanona	351.2
161		[4-(Pirimidin 2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-(2-o-tolil-ciclopropil)-metanona	351.4
162		[4-(Pirimidin 2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-(2-m-tolil-ciclopropil)-metanona	351.4
163		[2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropil]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	355.2
164		[2-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	371.1
165		[2-(3-Cloro-fenil)-ciclopropil]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	371.3

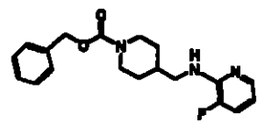
EJEM.	Estructura	Nombre	M.S. (M+1)
166		[2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropil]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	355.3
167		[2-(2-Metoxi-fenil)-ciclopropil]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	367.3
168		[2-(3-Metoxi-fenil)-ciclopropil]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	367.3
169		[2-(2,6-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	373.3
170		[2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropl]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	373.4
171		(2-Fenil-ciclopropil)-[4-(pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]metanona	337.2

172		[2-(2,3-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-[4-(Pirimidin-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-metanona	373.2
EJEM.	**Estructura**	**Nombre**	**M.S. (M+1)**
173		{4-[(5-Metil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-m-tolil-ciclopropil)-metanona	365.4
174		{4-[(5-Metil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-o-tolil-ciclopropil)-metanona	365.3
175		[2-(2-Fluoro-fenil)-ciclopropil]-{4-[(5-metil-pirimidin-2- ilamino)-metil]-piperidin-1-il}- metanona	369.3
176		[2-(2,3-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-{4-[(5-metil-pirimidin-2- ilamino)-metil]-piperidin-1-il}- metanona	387.3
177		[2-(2,6-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-{4-[(5-metil-pirimidin-2- ilamino)-metil]-piperidin-1-il}- metanona	387.3

178		{4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-pentafluorofenil-ciclopropil)-metanona	445.3
EJEM.	**Estructura**	**Nombre**	**M.S. (M+1)**
179		{4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-o-tolil-ciclopropil)-metanona	369.3
180		{4-[(5-Fluoro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-n-tolil-ciclopropil)-metanona	369.4

EJEMPLO 181:

Bencil éster del ácido 4-[(3-fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico

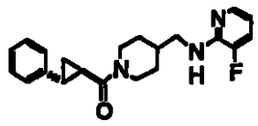


Una solución de 2-cloro-3-fluoropiridina (preparada de una manera similar a la descrita por W.J. Link, R.F. Borne y F.L. Setliff, J. Heterocyclic Chem. 4, 641-3, 1967) (131mg 1mmol), bencil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 13, PASO 1) (248mg, 1 mol) y diisopropiletilamina (129mg, 1mmol) se calentaron hasta el reflujo en 2-metoxietanol durante 2 días bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y dividió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhídrido y el solvente se evaporó

hasta obtener el producto crudo purificado mediante cromatografía sobre silica. M.S.(M+1): 344.3.

EJEMPLO 182:

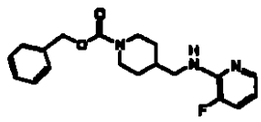
{4-[(3-Fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-il}-(2-fenil-ciclopropil)-metanona



El compuesto del título se preparó a partir del bencil éster del ácido 4-[(3-fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 181**), preparado de manera similar a la descrita para el **EJEMPLO 145**. M.S. (M+1): 354.3

EJEMPLO 183:

Bencil éster del ácido 4-[(3-fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Paso1:



2–Cloro-3-fluoropiridina

Se preparó de manera similar a la descrita por W.J. Link, R.F. Borne y F.L. Setliff, J. Heterociclico Chem. 4, 641-3, (1967).

Paso 2:

Una mezcla de 2mmol del bencil éster del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico, 1mmol de 2-cloro-3-fluoropiridina, y 1mmol de tributilamina, se calentaron al reflujo en 2 mL de ciclohexanol durante 3 días (o 2-metoxietanol durante 14 días) bajo nitrógeno. El TLC preparativo eluyéndose con 75:25

éter:hexano produjo bencil éster del ácido 4-[(3-fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1- carboxílico:

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.85 (1H, d,), 7.4 - 7.35 (5H, m), 7.1 (1H, dd), 6.5 (1H, m), 5.15 (2H, s), 4.65 (1H, br m), 4.2 (2H, br s), 3.4 (2H, br m), 2.8 (2H, br m), 1.8 (3H, m), 1.2 (2H, m). Mass spec: 344.32 (M+1).

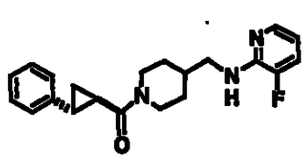
Una banda inferior produjo bencil éster del ácido 4-[(cloro-piridin-3-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico:

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.7 (1H, d,), 7.4 - 7.35 (5H, m), 7.1 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 5.15 (2H, s), 4.4 (1H, br m), 4.2 (2H, br s), 3.05 (2H, m), 2.8 (2H, br m), 1.8 (3H, m), 1.2 (2H, m). Mass spec: 360.29 (M+1).

De manera alternativa, el uso de 2,3-difluorpiridina [Finger, G.C; Starr, L. D; Roe, A,; Link, W. J., J. Organic Chem, 27, 3965-68, 1962] en lugar de 2-cloro-3-fluoropiridina en reflujo de 2-butanol produjo títulos mayores del producto sin el bencil éster del ácido 4-[(2-cloro-piridin-3-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico por el producto.

EJEMPLO 184:

[R,R] {4-[(3-Fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-fenil-ciclopropil)-metanona



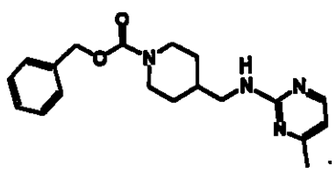
Esta preparación se hizo a partir del bencil éster del ácido 4-[(3-fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico por hidrogenolisis del grupo benciloxicarbonilo seguido de EDC, HOBt acoplándose con el ácido [R,R] trans-2-

fenil-1-ciclopropanocarboxílico en DMF de la manera habitual como se describió previamente en **EJEMPLO 143** anterior:

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ 7.85 (1H, d,), 7.35 (2H, m), 7.2 (1H, dd), 7.1 (3H, m), 6.5 (1H, m), 4.65 (2H, br m), 4.18 (1H, br d), 3.4 (2H, br m), 3.1 (1H, complejo m), 2.6 (1H, m), 2.45 (1H, m). 2.0 - 1.8 (4H, m), 1.62 (1H, m) 1.2 (3H, m) Mass spec: 354.35 (M+1).

EJEMPLO 185:

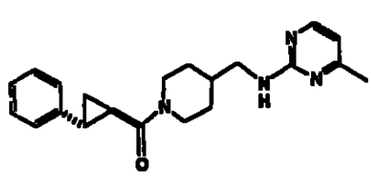
Bencil éster del ácido 4-[(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



Una mezcla de 1.6mmol del bencil éster del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico, 2.4mmol de 2-metanosulfonil-4-metilpirimidina, y 3mmol de N,N,-dietiletilamina se calentaron al reflujo en 5mL de 2-butanol durante 24 horas bajo nitrógeno. El TLC preparativo eluyéndose con acetato de etilo produjo 460mg de bencil éster del ácido 4-[(3-fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.1 (1H, d,), 7.4 – 7.35 (5H, m), 6.4 (1H, d), 5.15 (2H, s), 4.2 (2H, br d), 3.35 (2H, m), 2.8 (2H, br m), 2.3 (3H, s). 1.8 (4H, m), 1.2 (2H, m). Mass spec: 341.4 (M+1).

EJEMPLO 186:

[R,R] {4-[(4-Metil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-(2-fenil-ciclopropil)-metanona



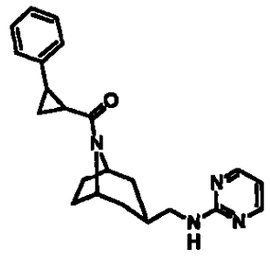
Se preparó a partir del bencil éster del ácido 4-[(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico por hidrogenolisis del grupo benciloxicarbonilo seguido de EDC, HOBt acoplándose con el ácido [R,R] trans-2-fenil-1-ciclopropanocarboxílico en DMF según describió previamente en **EJEMPLO 143**.

El TLC preparativo utilizó 90:10 acetato de etilo: metanol y arrojó el producto:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.1 (1H, d,), 7.35 (2H, m), 7.2 (1H, dd), 7.1 (2H, m), 6.4 (1H, d), 5.3 (1H, br m), 4.6 (1H, br d), 4.15 (1H, br d), 3.35 (2H, m), 3.05 (1H, dd), 2.6 (1H, t), 2.45 (1H, m), 2.3 (3H, s), 2.0 (1H, m), 1.8 (4H, m), 1.6 (1H, s), 1.2 (4H, m).

Mass spec: 351.4 (M+1).

EJEMPLO 187:



La (+-)-N-({8-[(*trans*-2-fenilciclopropil)carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-*exo*-il}-metil)pirimidin-2-amina se preparó de manera similar a la descrita anteriormente.

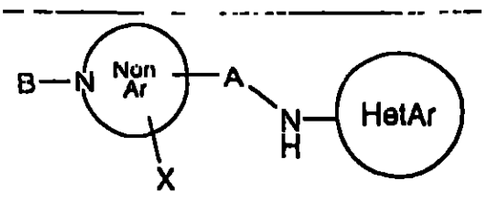
^{1}H NMR ($CDCL_3$) 88.25 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.52 (1H, m), 5.13 (1H, m), 4.71 (1H, br s), 4.39 (1H, br s), 3.32 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.05-1.88 (3H,m), 1.80-1.32 (7H, m), 1.25 (1H, m).

Mass spec.: 363.4 (M+1).

271 275

REIVINDICACIONES

Un compuesto de la Fórmula (I):



o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5-7 miembros que contienen 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo o un anillo aza biciclo octano;

HetAr es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contienen 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo o isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, quinolinil, quinazolinil, purinil, pteridinil, bencimidazolil, pirrolopirimidinil o imidazopiridinil;

HetAr se sustituye opcionalmente por 1 o 2 substitutos, cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, heteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-;

A es –C_{0-4}alquil;

B es $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, heteroaril$(CH_2)_{1-3}$-O-C(O)-, indanil $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, aril-ciclopropil-C(O)-, heteroaril-ciclopropil-C(O)-, heteroaril$(CH_2)_{1-3}$-C(O), aril$(CH_2)_{1-3}$-, heteroaril$(CH_2)_{1-3}$-aril$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(O)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(NCN)-, aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, heteroaril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde cualquiera de los arilos o heteroarilos se sustituyen opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto es independientemente C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro y

que es = O.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril $(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

3. El compuesto según la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr se sustituye opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada uno es independientemente C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$- (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es una anillo isoxazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un tiadiazolilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 5 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es un sustituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un quinolinilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-

.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un purinilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es opcionalmente substituido por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un tiazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde;

HetAr es un pteridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada

substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-

.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un pirrolopirimidinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un imidazopiridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un bencimidazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil),

nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un quinazolinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es purinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es imidazopiridinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

HetAr es opcionalmente substituido por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr es opcionalmente substituido por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil) (C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2-, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es pteridinilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es purinilo substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada

substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxiC_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es bencimidazolil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{24}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxiC_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano; y

B es aril$(CH_2)_{0-3}$-O-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo héteroaromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo;

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil,

feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es purinil substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{12}alquil)$HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C- o $NH_2C(O)$-.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo; y

HetAr es substituido opcionalmente por 1 o 2 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{12}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo aza biciclo octano; y

B es aril$(CH_2)_{1-3}$-SO_2-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es héteroaril $(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, donde el héteroaril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril $(CH_2)_{1-3}$-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

B es aril-ciclopropil-C(O)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo de piridil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano,

metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo de pirazinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil-, -N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo de piridazinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

HetAr es un anillo de pirimidinil substituido opcionalmente con 1 o 2 substitutos y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{1-4}alcoxi, C_{2-4}alquinil, trifluorometil, hidroxi, hidroxi C_{1-4}alquil, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilsulfanil, ciclopropiletinil, feniletinil, héteroariletinil, N(C_{0-4}alquil)(C_{0-4}alquil), nitro, (C_{1-2}alquil) (C_{1-2}alquil)NCH_2, (C_{1-2}alquil) $HNCH_2$-, $Si(CH_3)_3$-C-, o $NH_2C(O)$-.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

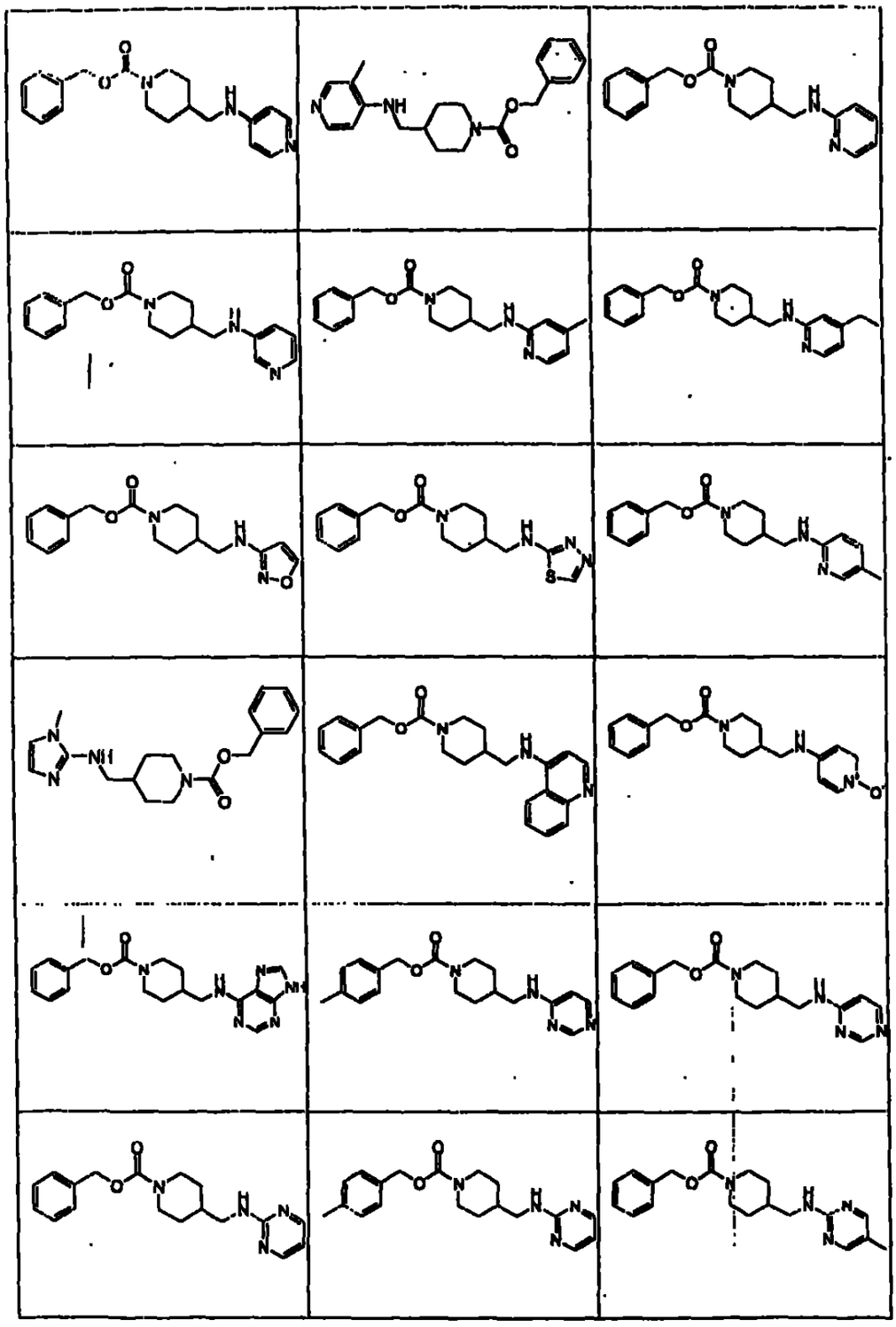
B es héteroaril-$(CH_2)_{1-3}$-O-C(O)-, donde el héteroaril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

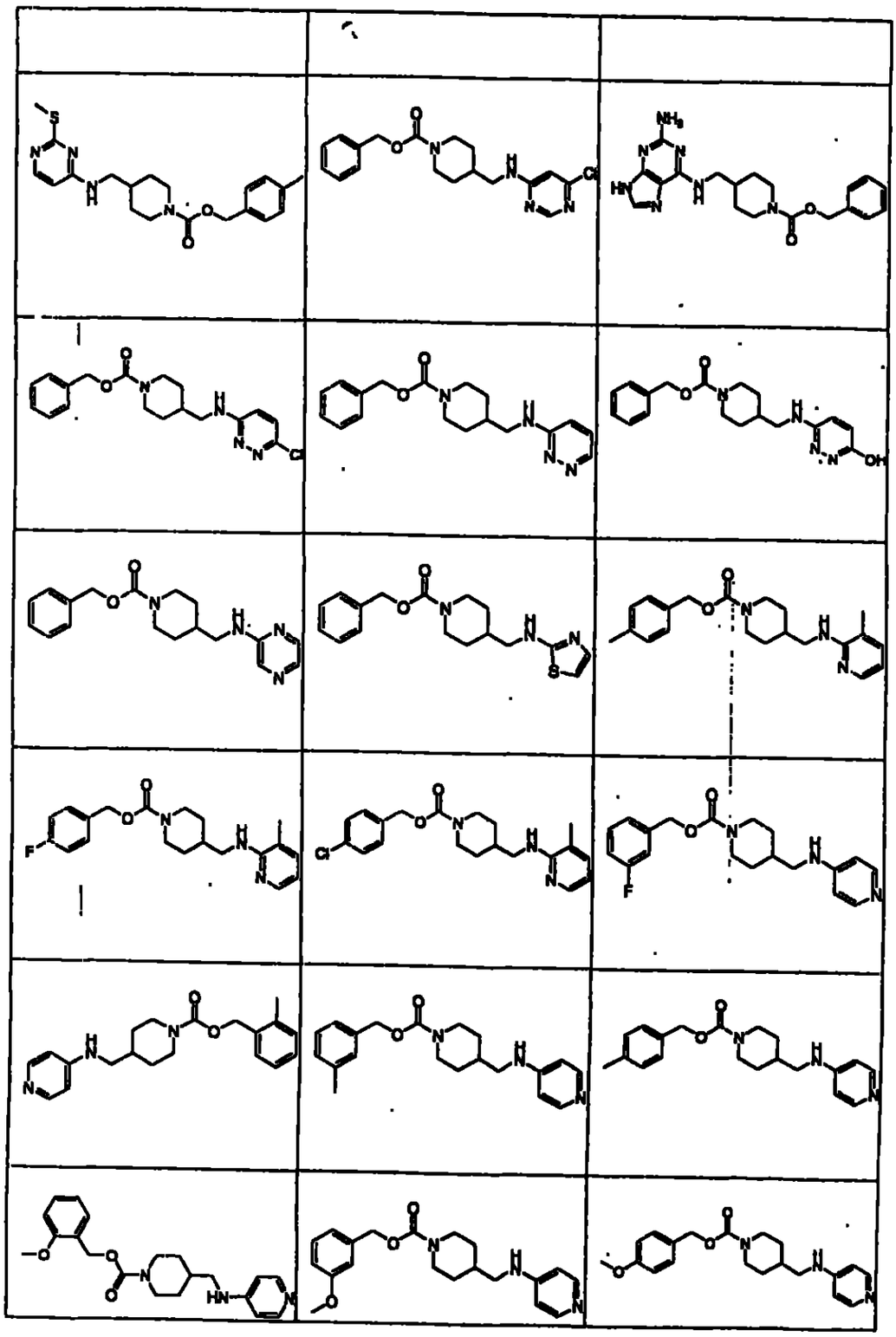
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

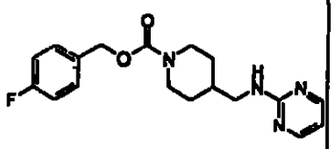
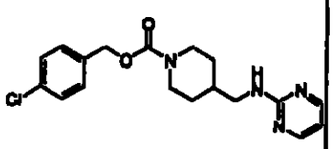
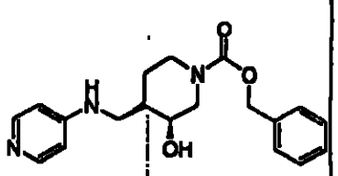
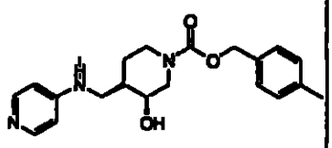
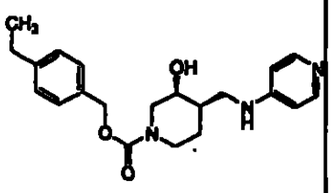
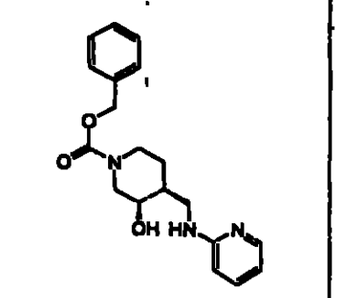
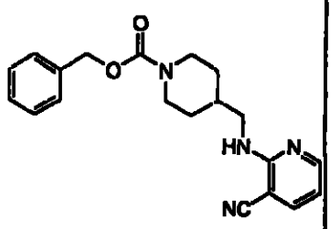
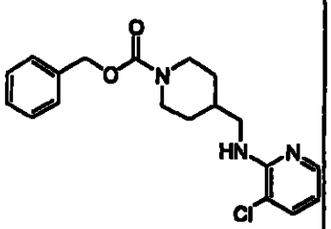
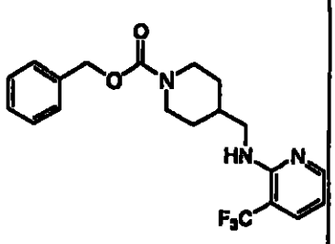
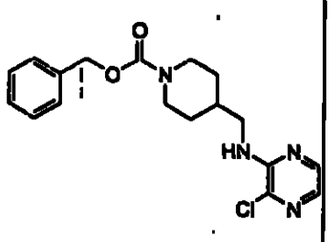
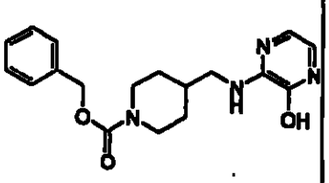
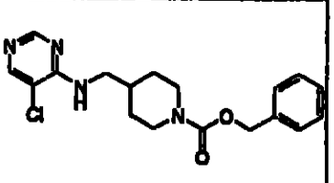
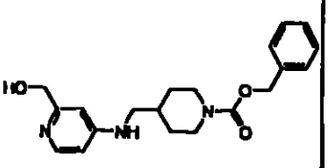
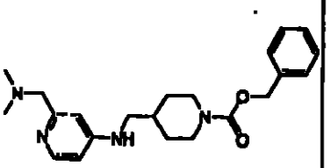
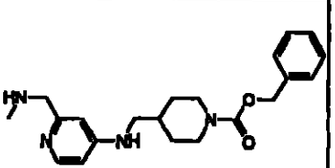
NonAr es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo; y

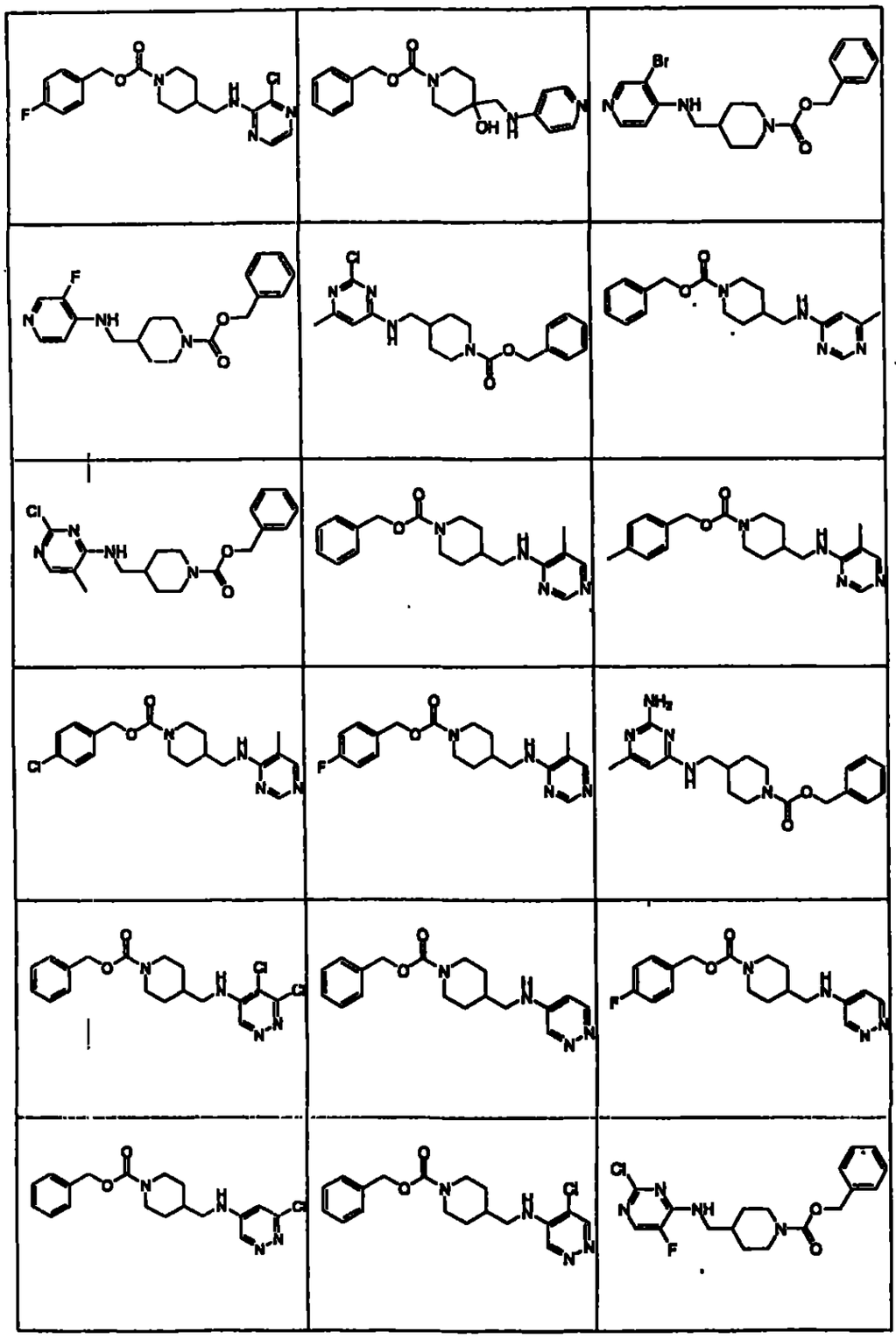
B es aril$(CH_2)_{1-3}$-NH-C(NCN)-, donde el aril es substituido opcionalmente por 1-5 substitutos, y cada substituto independientemente es C_{1-4}alquil, C_{3-6}cicloalquil, C_{1-4}alcoxi, trifluorometil, bromo, flúor o cloro.

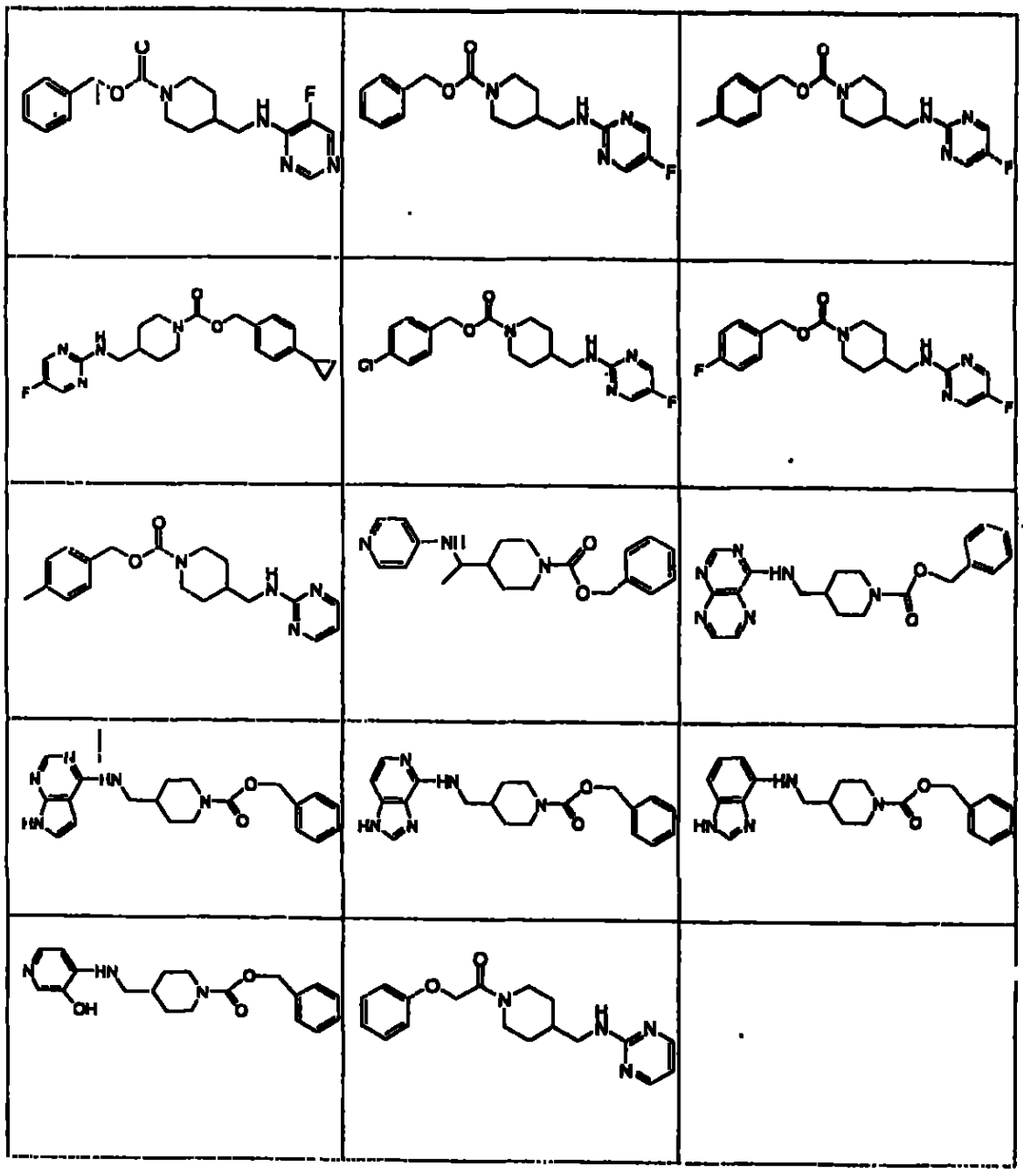
40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es





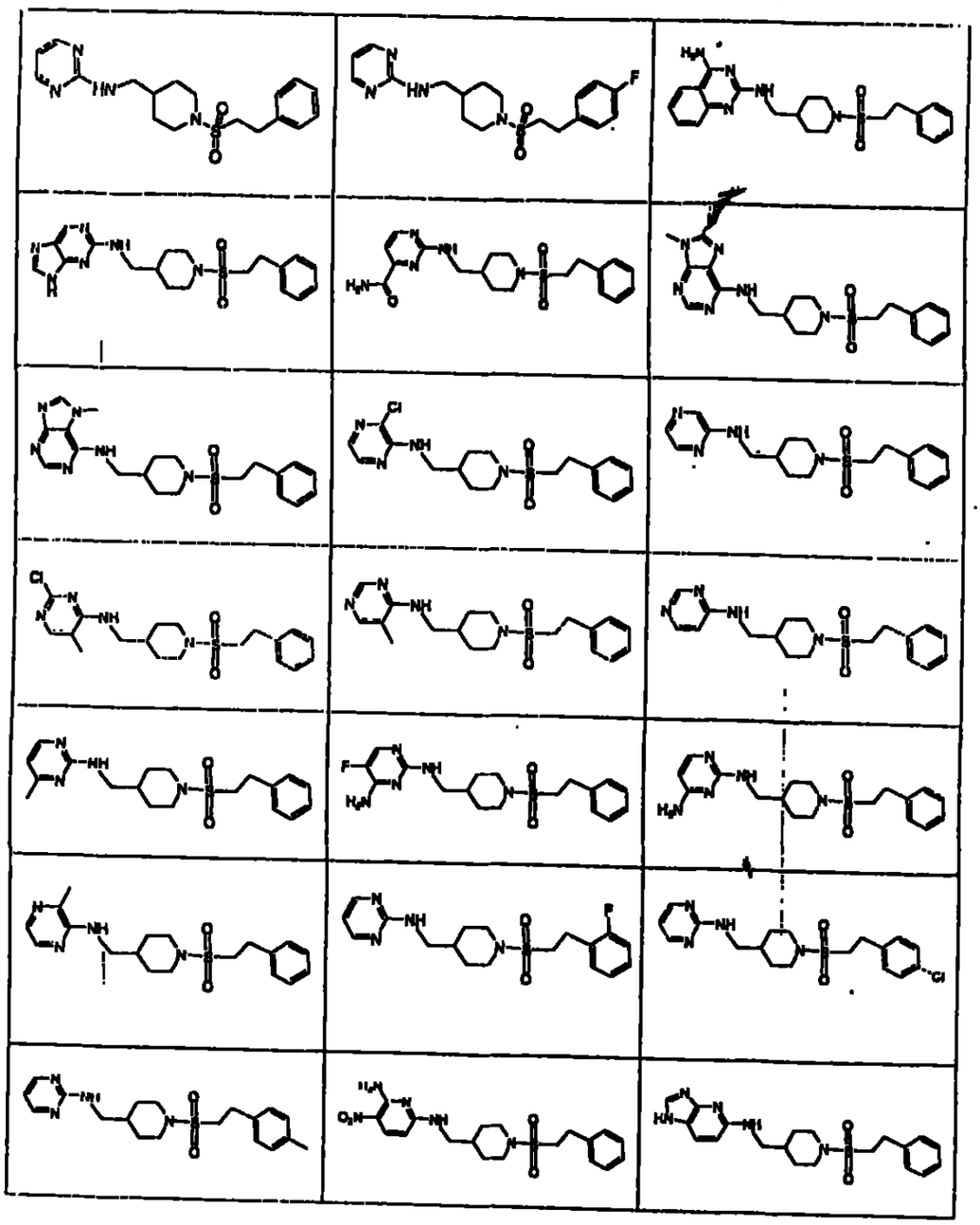
		
		
		
		
		





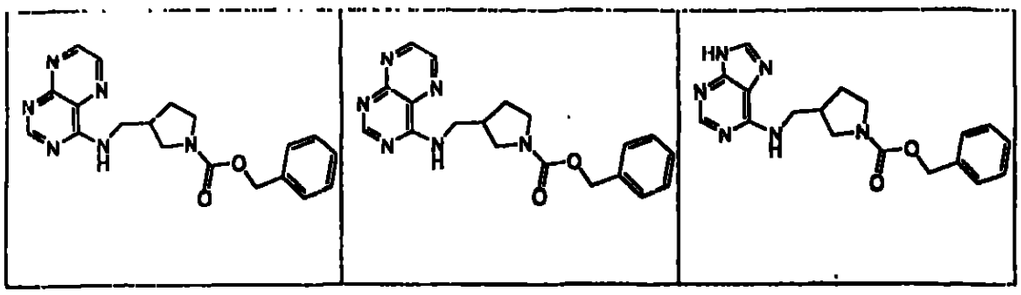
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



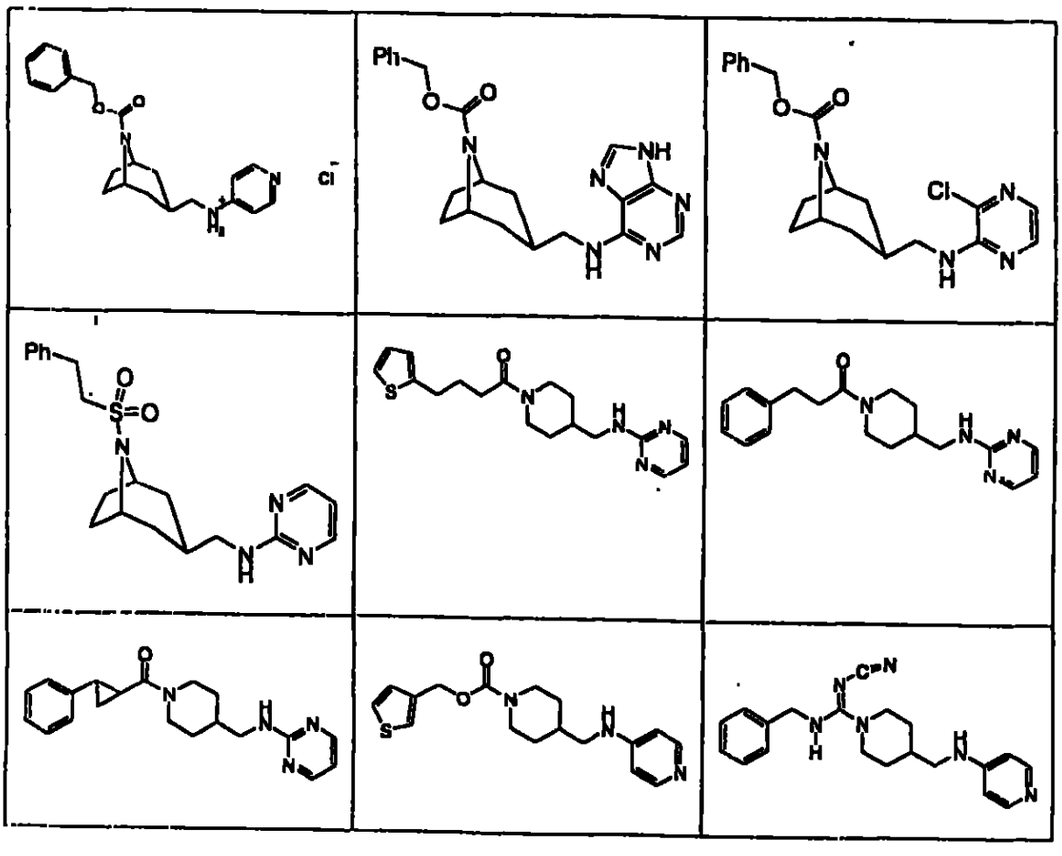
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



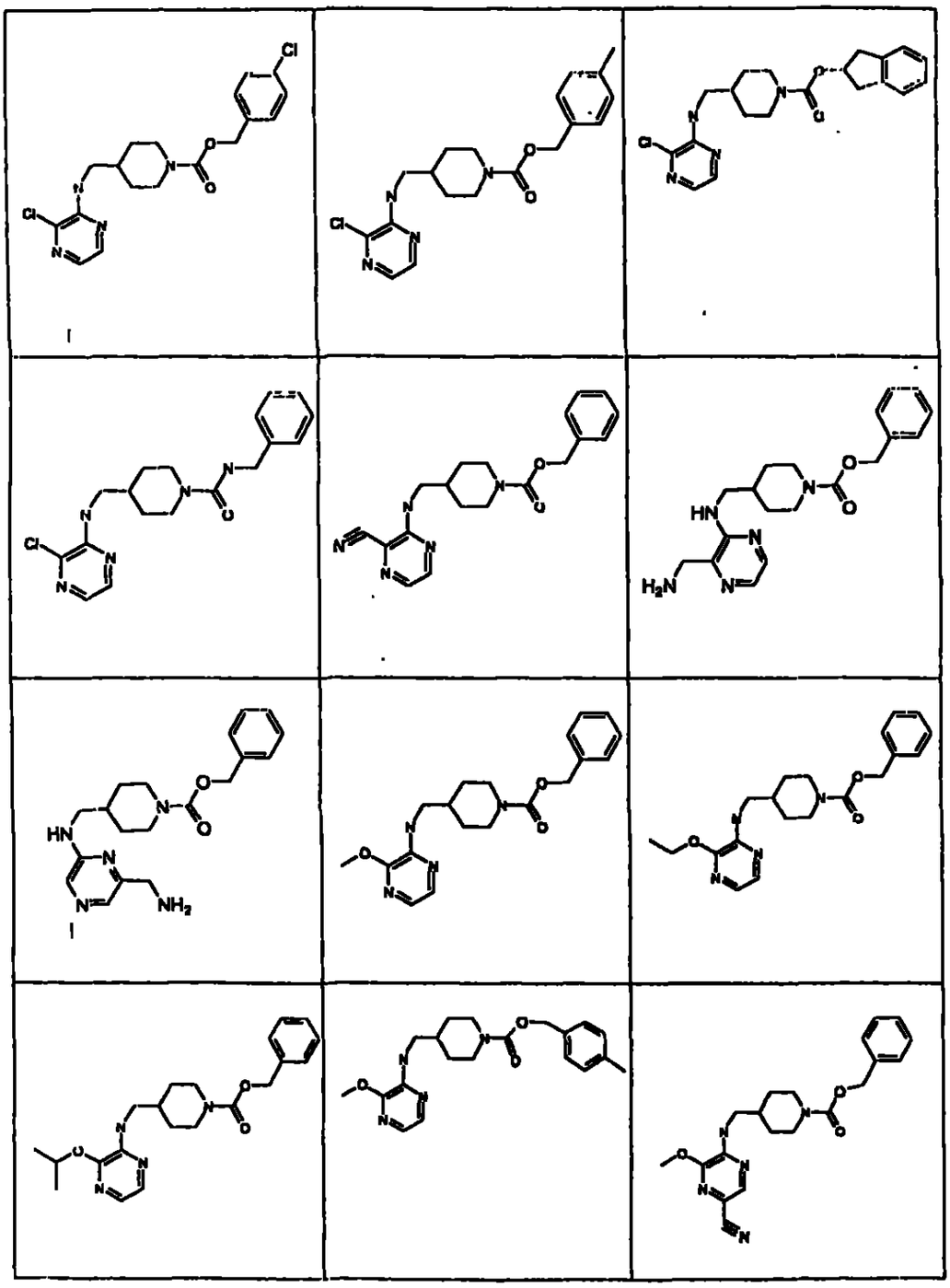
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

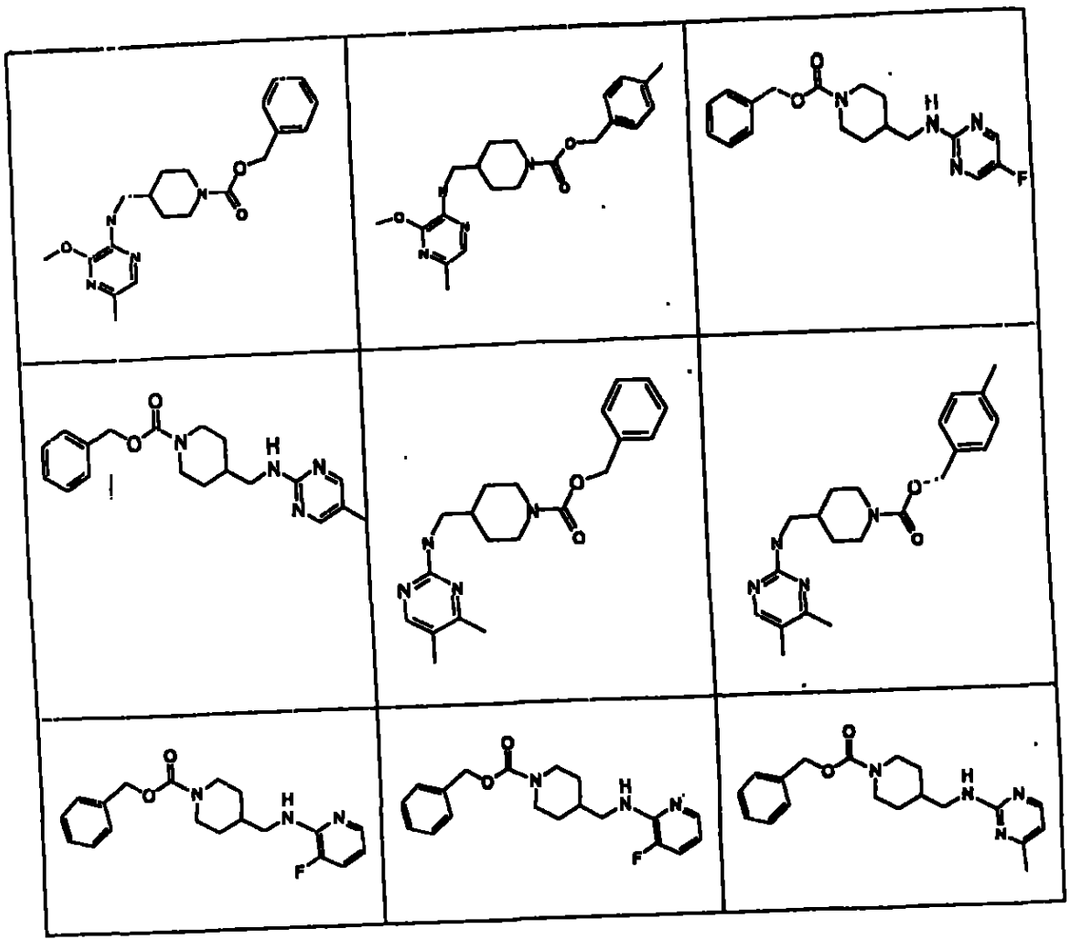
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

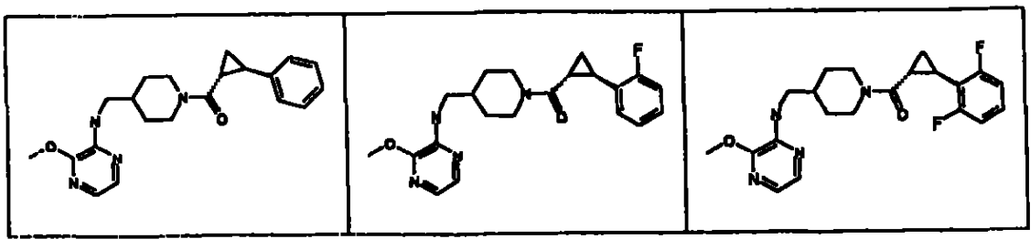
44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es

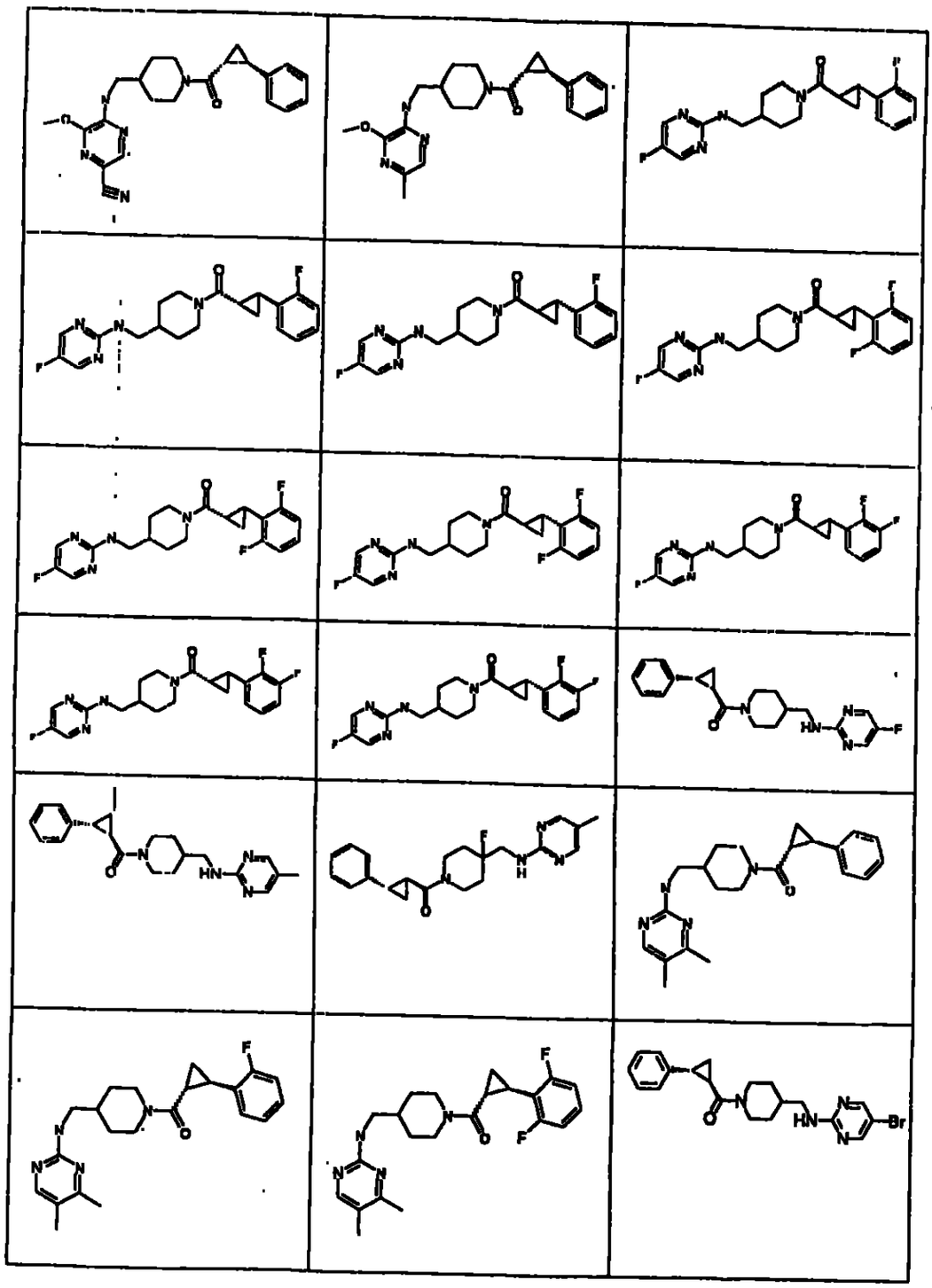




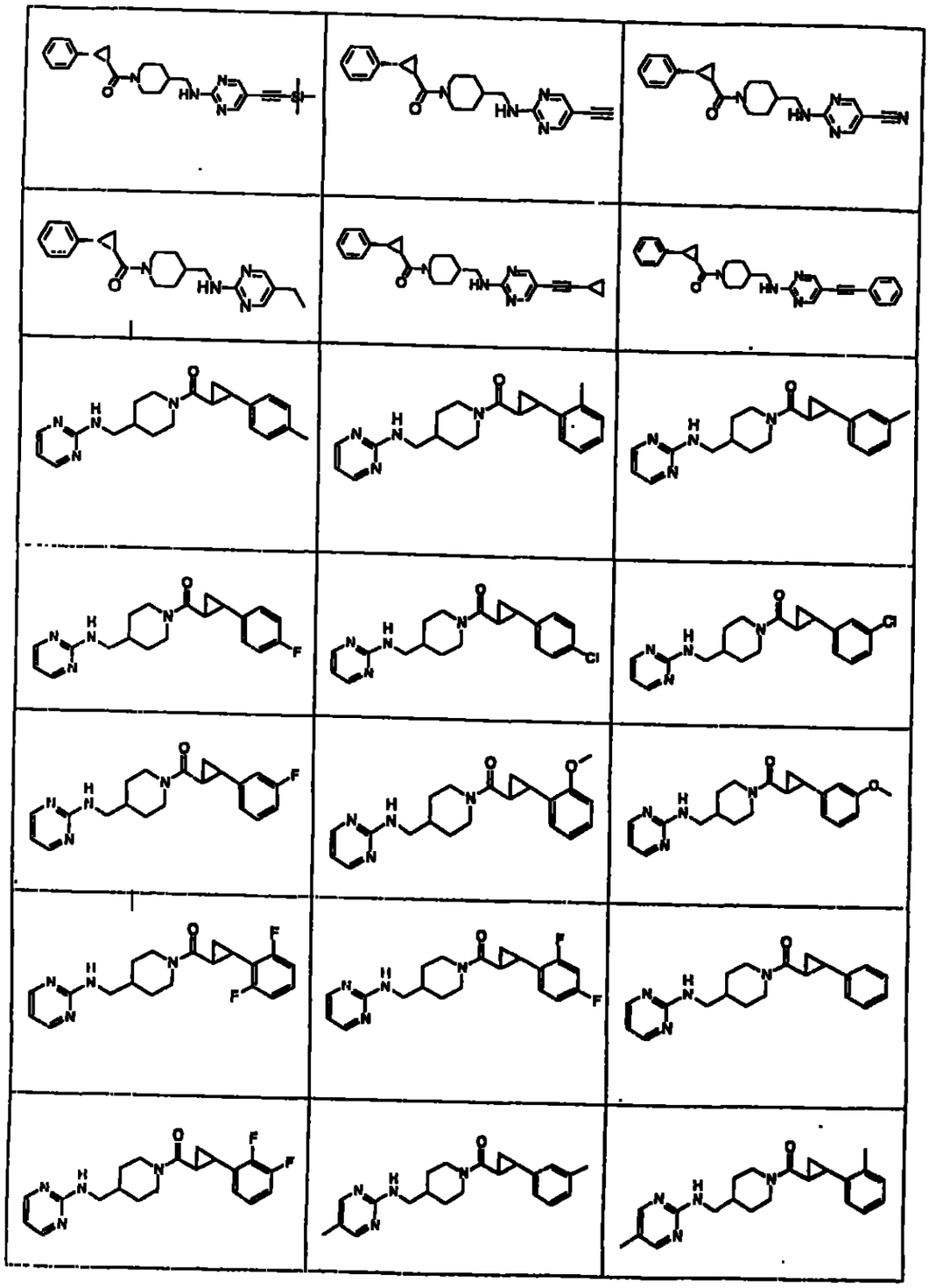
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

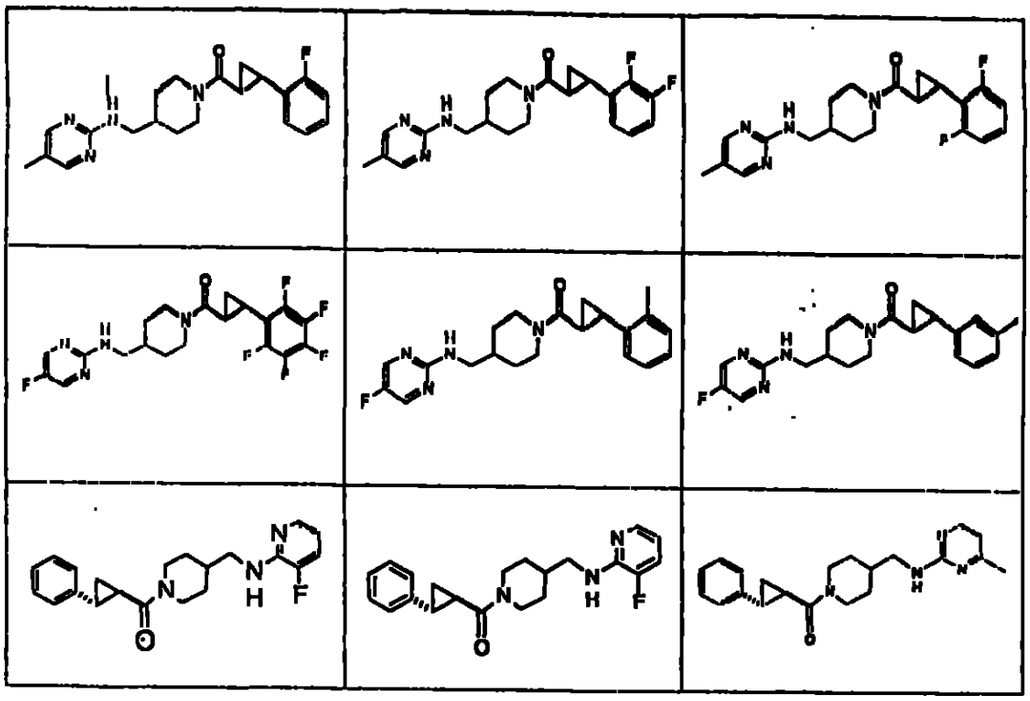
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es





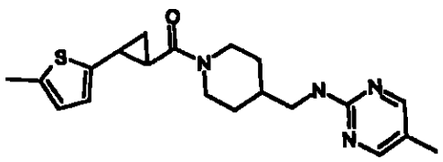
294 298





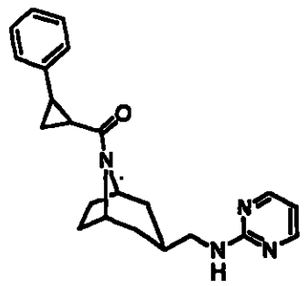
O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mencionado compuesto es



O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

48. Una composición farmacéutica que comprende un portador inerte y una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

49. La composición farmacéutica según la composición de acuerdo con la reivindicación 48 útil para el tratamiento del dolor.

50. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, útil para el tratamiento de migraña, depresión, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson o accidente cerebro vascular.

51. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del dolor.

52. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la migraña, depresión, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, o ataque cerebro vascular.

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-08-21-467

DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

COLOMBIA

ESTADO DE NEW JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Yo, **MARGARET M. DOUGHERTY**, mediante juro que las copias adjuntas de: Cesiones y Acuerdos de los EE.UU., Caso No. 20832Y, llamada "NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B" son copias fieles, correctas y completas de los documentos originales para los cuales tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

MARGARET M. DOUGHERTY

SENIOR STAFF ASSOCIATE

Suscrito y juramentado ante mí, este día 24 de junio de 2003.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No. 20832Y

Sello del Notario:

CRISTY L. CRAIG

Notario Público, Estado de New Jersey

Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006

Hay un sello repujado.

PATENTE

CASO CONJUNTO MERCK: 20832Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Christopher F. Clairborne; John W. Butcher; David A. Claremon; Brian E. Libby; Nigel J. Liverton; Peter M. Munson; Kevin T. Nguyen; Brian Phillips; Wayne Thompson; John A. McCauley.

de 23 Sparks Street, Cambridge, MA 02318; 159 Fretz Road, Telford, PA 18969; 1508 Aidenn Lair Road, Maple Glen, PA 19002; 238 Yorkshire Circle, Noblesville, IN 46060-3867; 768 Sharon Lane, Harleysville, PA 19438; 327 Clemens Road, Harleysville, PA 19438; 1111 W. Somerville Avenue, Filadelfia, PA 19141; 76 Kellers Creamery Road, Telford, PA 18969; 2291 Locust Drive, Landsdale, PA 19446; 1566 Bauman Drive, Maple Glen, PA 19002.

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., INC., una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y

representantes legales, todos los derechos, títulos e intereses, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

"NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B"

descrita en una solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos, ejecutada por nosotros en una fecha justa con el presente y en la solicitud(es) provisional No. Serial 60/271,100 registrada el 02/23/2001; No. Serial registrada el ; No. Serial registrada (si aplica) y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial según cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse con el presente y de conformidad con cualquiera y todas las extensiones, divisionales reemisiones y continuaciones de dichas Patentes de Invención.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes de dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, Shu Muk Lee, o a un apoderado con Poder en esta solicitud de MERCK & CO., Inc., para insertar el **No. Serial** y la **Fecha de Registro** de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Cambridge, MA, este día 13 de febrero de 2002.

(firma: ilegible)

Christopher F. Clairborne

_____

John W. Butcher

David A. Claremon	Brian E. Libby
Nigel J. Liverton	Peter M. Munson
Kevin T. Nguyen	Brian Phillips

PATENTE

Caso CONJUNTO Merck 20832Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Firmado en _____ este día _____ de_____ de 2002.

_____

Wayne Thompson

_____

John A. McCauley.

_____

_____

_____)

) **ss:**

Condado de _____)

Compareció personalmente ante mí, los anteriormente nombrados John W. Butcher, David A. Claremon, Nigel J. Liverton, Peter M. Munson, Kevin T. Nguyen, Brian Phillips, Wayne Thompson, John A. McCauley

a quien conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día _____ de _____ de 2002.

_____

Notario Público

Commonwealth de Massachusetts)

) ss:

Condado de Middlesex)

Compareció personalmente ante mí, el anteriormente nombrado Christopher F. Clairborne a quien conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 13 de febrero de 2002.

(firma: ilegible)

Notario Público Comisión Expira 8/25/2006

PATENTE

CASO CONJUNTO MERCK: 20832Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Christopher F. Clairborne; John W. Butcher; David A. Claremon; Brian E. Libby; Nigel J. Liverton; Peter M. Munson; Kevin T. Nguyen; Brian Phillips; Wayne Thompson; John A. McCauley.

de 23 Sparks Street, Cambridge, MA 02318; 159 Fretz Road, Telford, PA 18969; 1508 Aidenn Lair Road, Maple Glen, PA 19002; 238 Yorkshire Circle, Noblesville, IN 46060-3867; 768 Sharon Lane, Harleysville, PA 19438; 327 Clemens Road, Harleysville, PA 19438; 1111 W. Somerville Avenue, Filadelfia, PA 19141; 76 Kellers Creamery Road, Telford, PA 18969; 2291 Locust Drive, Landsdale, PA 19446; 1566 Bauman Drive, Maple Glen, PA 19002.

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., INC., una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y

representantes legales, todos los derechos, títulos e intereses, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

"NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B"

descrita en una solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos, ejecutada por nosotros en una fecha justa con el presente y en la solicitud(es) provisional No. Serial 60/271,100 registrada el 02/23/2001; No. Serial registrada el ; No. Serial registrada (si aplica) y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial según cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse con el presente y de conformidad con cualquiera y todas las extensiones, divisionales reemisiones y continuaciones de dichas Patentes de Invención.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes de dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, Shu Muk Lee, o a un apoderado con Poder en esta solicitud de MERCK & CO., Inc., para insertar el **No. Serial** y la **Fecha de Registro** de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Indianápolis, IN, este día 15 de febrero de 2002.

Christopher F. Clairborne	John W. Butcher

_____	(firma: ilegible)
David A. Claremon	Brian E. Libby
_____	_____
Nigel J. Liverton	Peter M. Munson
_____	_____
Kevin T. Nguyen	Brian Phillips

PATENTE

Caso CONJUNTO Merck 20832Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Firmado en _____ este día _____ de _____ de 2002.

_____

Wayne Thompson

_____

John A. McCauley.

_____

_____

_____)

) ss:

Condado de _____)

Compareció personalmente ante mí, los anteriormente nombrados John W. Butcher, David A. Claremon, Nigel J. Liverton, Peter M. Munson, Kevin T. Nguyen, Brian Phillips, Wayne Thompson, John A. McCauley

a quien conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día _____ de _____ de 2002.

_____

Notario Público

Indianápolis, Indiana)

) ss:

Condado de Marion)

Compareció personalmente ante mí, el anteriormente nombrado Brian E. Libby a quien conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 15 de febrero de 2002.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello Notarial

Charles V. Agugliaro

Condado de Marion

Mi Comisión Expira el 20 de mayo de 2007

346

312

PATENTE

CASO CONJUNTO MERCK: 20832Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Christopher F. Clairborne; John W. Butcher; David A. Claremon; Brian E. Libby; Nigel J. Liverton; Peter M. Munson; Kevin T. Nguyen; Brian Phillips; Wayne Thompson; John A. McCauley

de 23 Sparks Street, Cambridge, MA 02318; 159 Fretz Road, Telford, PA 18969; 1508 Aidenn Lair Road, Maple Glen, PA 19002; 238 Yorkshire Circle, Noblesville, IN 46060-3867; 768 Sharon Lane, Harleysville, PA 19438; 327 Clemens Road, Harleysville, PA 19438; 1111 W. Somerville Avenue, Filadelfia, PA 19141; 76 Kellers Creamery Road, Telford, PA 18969; 2291 Locust Drive, Landsdale, PA 19446; 1566 Bauman Drive, Maple Glen, PA 19002.

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., INC., una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y

representantes legales, todos los derechos, títulos e intereses, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

"NONARIL HETEROCICLICOS N-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA/NR2B"

descrita en una solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos, ejecutada por nosotros en una fecha justa con el presente y en la solicitud(es) provisional No. Serial 60/271,100 registrada el 02/23/2001; No. Serial registrada el ; No. Serial registrada (si aplica) y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial según cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse con el presente y de conformidad con cualquiera y todas las extensiones, divisionales reemisiones y continuaciones de dichas Patentes de Invención.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

348

314

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes de dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, Shu Muk Lee, o a un apoderado con Poder en esta solicitud de MERCK & CO., Inc., para insertar el **No. Serial** y la **Fecha de Registro** de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en West Point, Pennsylvania, este día 12 de febrero de 2002.

_____ (firma: ilegible)

Christopher F. Clairborne John W. Butcher

(firma: ilegible)

David A. Claremon

(firma: ilegible)

Nigel J. Liverton

(firma: ilegible)

Kevin T. Nguyen

Brian E. Libby

(firma: ilegible)

Peter M. Munson

(firma: ilegible)

Brian Phillips

320
316

PATENTE

Caso CONJUNTO Merck 20832Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Firmado en West Point, Pennsylvania, este día 12 de febrero de 2002.

(firma: ilegible)

Wayne Thompson

(firma: ilegible)

John A. McCauley.

_____

_____

Commonwealth de Pennsylvania)

) ss:

Condado de Montgomery)

3/7 324

Compareció personalmente ante mí, los anteriormente nombrados John W. Butcher, David A. Claremon, Nigel J. Liverton, Peter M. Munson, Kevin T. Nguyen, Brian Phillips

a quien conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 12 de febrero de 2002.

_____

Notario Público

Sello Notarial:

Brenda Myers, Notario Público

Upper Gwynedd Twp., Condado de Montgomery

Mi Comisión Expira el 11 de abril de 2002

Commonwealth de Pennsylvania)

) ss:

Condado de Montgomery)

322

318

Compareció personalmente ante mí, el anteriormente nombrado Wayne Thompson John A. McCauley a quien conozco y sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 12 de febrero de 2002.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello Notarial

Brenda Myers, Notario Público

Upper Gwynedd Twp., Condado de Montgomery

Mi Comisión Expira el 11 de abril de 2002

319 328

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. **País: Estados Unidos de América**
2. **Este documento público ha sido firmado por Cristy L Craig**
3. **actuando en su condición de Notario Público de New Jersey**
4. **lleva el sello/timbre de Cristy L Craig, Notario**

CERTIFICADO

5. **en Trenton, New Jersey** 6. **el día 13 de agosto de 2003**
7. **por: John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey**
8. **No. A179239**
9. **Sello/timbre** 10. **Firma: ilegible**

Hay un sello dorado.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 21 de agosto de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

324

320

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

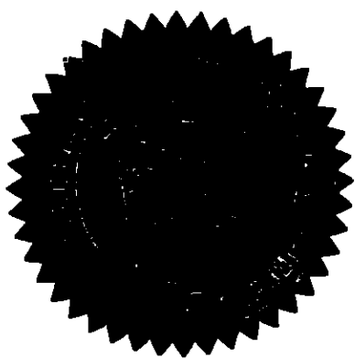
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 13TH DAY OF AUGUST 2003

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

8. NO. A179239

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

Colombia 325

321

STATE OF NEW JERSEY)
)SS:
COUNTY OF UNION)

I, MARGARET M. DOUGHERTY, hereby swear that the attached photocopies of:

U.S. Assignments and Agreements, Case No. 20832Y, entitled "N-SUBSTITUTED NONARYL-HETEROCYCLIC NMDA/NR2B ANTAGONISTS", are true, correct, and complete copies of the original documents for which I have custodial responsibility.

Margaret M. Dougherty

MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 24th day of June, 2003.

Cristy L. Craig

NOTARY PUBLIC
CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2006

Foreign Case No.: 20832Y

JOINT Merck Case 20832Y PATENT

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Christopher F. Claiborne; John W. Butcher; David A. Claremon; Brian E. Libby; Nigel J. Liverton; Peter M. Munson; Kevin T. Nguyen; Brian Phillips; Wayne Thompson; John A. McCauley.

of 23 Sparks Street, Cambridge, MA 02318; 159 Fretz Road, Telford, PA 18969; 1508 Aidenn Lair Road, Maple Glen, PA 19002; 238 Yorkshire Circle, Noblesville, IN 46060-3867; 768 Sharon Lane, Harleysville, PA 19438; 327 Clemens Road, Harleysville, PA 19438; 1111 W. Somerville Avenue, Philadelphia, PA 19141; 76 Kellers Creamery Road, Telford, PA 18969; 2291 Locust Drive, Landsdale, PA 19446; 1566 Bauman Drive, Maple Glen, PA 19002.

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

N-SUBSTITUTED NONARYL-HETEROCYCLIC NMDA/NR2B ANTAGONISTS

described in an application for Letters Patent of the United States, executed by us on even date herewith, and in provisional application(s) Serial No. 60/271,100 filed on 02/23/2001 ; Serial No. filed on ; Serial No. filed on (if applicable). and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Letters Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said Letters Patents.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Shu Muk Lee or an attorney with Power of Attorney in this application, to insert said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., and Filing Date of said application(s) when known.

Signed at CAMBRIDGE MA, this 13 day of FEB., 2002.

Christopher F. Claiborne	John W. Butcher
David A. Claremon	Brian E. Libby
Nigel J. Liverton	Peter M. Munson
Kevin T. Nguyen	Brian Phillips

PATENT

JOINT Merck Case 20832Y

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at _____ this _____ day of _____, 2002.

_____
Wayne Thompson

_____
John A. McCauley

_____

_____

_____
County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named John W. Butcher, David A. Claremon, Nigel J. Liverton, Peter M. Munson, Kevin t. Nguyen, Brian Phillips, Wayne Thompson, John A. McCauley

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, 2002.

_____
Notary Public

Commonwealth of Massachusetts
County of Middlesex } SS.

Personally appeared before me the above-named CHRISTOPHER F. CLAIBORNE

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 13 day of February, 2002.

_____
Notary Public
Comm Exp - 8/25/2006

PATENT

JOINT Merck Case 20832Y

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Christopher F. Claiborne; John W. Butcher; David A. Claremon; Brian E. Libby; Nigel J. Liverton; Peter M. Munson; Kevin T. Nguyen; Brian Phillips; Wayne Thompson; John A. McCauley.

of 23 Sparks Street, Cambridge, MA 02318; 159 Fretz Road, Telford, PA 18969; 1508 Aidenn Lair Road, Maple Glen, PA 19002; 238 Yorkshire Circle, Noblesville, IN 46060-3867; 768 Sharon Lane, Harleysville, PA 19438; 327 Clemens Road, Harleysville, PA 19438; 1111 W. Somerville Avenue, Philadelphia, PA 19141; 76 Kellers Creamery Road, Telford, PA 18969; 2291 Locust Drive, Landsdale, PA 19446; 1566 Bauman Drive, Maple Glen, PA 19002.

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

N-SUBSTITUTED NONARYL-HETEROCYCLIC NMDA/NR2B ANTAGONISTS

described in an application for Letters Patent of the United States, executed by us on even date herewith, and in provisional application(s) Serial No. 60/271,100 filed on 02/23/2001 ; Serial No. filed on ; Serial No. filed on (if applicable), and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Letters Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said Letters Patents.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Shu Muk Lee or an attorney with Power of Attorney in this application, to insert said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., and Filing Date of said application(s) when known.

Signed at Lincolnville, PA this 15th day of February, 2002.

Christopher F. Claiborne	John W. Butcher
David A. Claremon	Brian E. Libby
Nigel J. Liverton	Peter M. Munson
Kevin T. Nguyen	Brian Phillips

PATENT

JOINT Merck Case 20832Y

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at _____ this _____ day of _____, 2002.

_____
Wayne Thompson

_____
John A. McCauley

_____

_____

_____
County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named John W. Butcher, David A. Claremon, Nigel J. Liverton, Peter M Munson, Kevin t. Nguyen, Brian Phillips, Wayne Thompson, John A. McCauley

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, 2002.

_____
Notary Public

Indianapolis Indiana
County of Marion } SS.

Personally appeared before me the above-named BRIAN E. LIBBY

CHARLES V. AGUGLIARO NOTARY PUBLIC MARION COUNTY IN

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 15th day of February, 2002.

Charles V Agugliaro
Notary Public

CHARLES V. AGUGLIARO
Marion County
My Commission Expires
May 20, 2007

PATENT

JOINT Merck Case 20832Y

U.S. Serial No.

Filing Date

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Christopher F. Claiborne; John W. Butcher; David A. Claremon; Brian E. Libby; Nigel J. Liverton; Peter M. Munson; Kevin T. Nguyen; Brian Phillips; Wayne Thompson; John A. McCauley.

of 23 Sparks Street, Cambridge, MA 02138; 159 Fretz Road, Telford, PA 18969; 1508 Aidenn Lair Road, Maple Glen, PA 19002; 238 Yorkshire Circle, Noblesville, IN 46060-3867; 768 Sharon Lane, Harleysville, PA 19438; 327 Clemens Road, Harleysville, PA 19438; 1111 W. Somerville Avenue, Philadelphia, PA 19141; 76 Kellers Creamery Road, Telford, PA 18969; 2291 Locust Drive, Landsdale, PA 19446; 1566 Banman Drive, Maple Glen, PA 19002.

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

N-SUBSTITUTED NONARYL-HETEROCYCLIC NMDA/NR2B ANTAGONISTS

described in an application for Letters Patent of the United States, executed by us on even date herewith, and in provisional application(s) Serial No. 60/271,100 filed on 02/23/2001 ; Serial No. filed on ; Serial No. filed on (if applicable), and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Letters Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said Letters Patents.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Shu Muk Lee or an attorney with Power of Attorney in this application, to the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., and Filing Date of said application(s) when known.

Signed at West Point, Pennsylvania this 12th day of February, 2002.

Christopher F. Claiborne

John W. Butcher

David A. Claremon

Brian E. Libby

Nigel J. Liverton

Peter M. Munson

Kevin T. Nguyen

Brian Phillips

Brenda Myers
Notary Public

Notarial Seal
Brenda Myers, Notary Public
Upper Gwynedd Twp., Montgomery County
My Commission Expires Apr. 11, 2002
Member, Pennsylvania Association of Notaries

~~331~~

PATENT

JOINT Merck Case 20832Y

U.S. Serial No. ~~09/~~

Filing Date

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at West Point, Pennsylvania this 12th day of February, 2002.

Wayne Thompson

Wayne Thompson

John A. McCauley

John A. McCauley

Commonwealth of Pennsylvania
County of Montgomery } SS.

Personally appeared before me the above-named John W. Butcher, David A. Claremon, Nigel J. Liverton, Peter M. Munson, Kevin t. Nguyen, Brian Phillips, ~~Wayne Thompson, John A. McCauley~~ B.M. B.M.

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 12th day of February, 2002.

Notarial Seal
Brenda Myers, Notary Public
Upper Gwynedd Twp., Montgomery County
My Commission Expires Apr. 11, 2002
Member, Pennsylvania Association of Notaries

Brenda Myers
Notary Public

Commonwealth of Pennsylvania
County of Montgomery } SS.

Personally appeared before me the above-named Wayne Thompson John A. McCauley

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 12th day of February, 2002.

Brenda Myers
Notary Public

Notarial Seal
Brenda Myers, Notary Public
Upper Gwynedd Twp., Montgomery County
My Commission Expires Apr. 11, 2002
Member, Pennsylvania Association of Notaries

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03075394 00000000 Folios: 331
Fecha (AMD): 2003-09-01 16:46:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

331 38

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 82
- Dibujos de ser estos pertinentes [X] 20
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] 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 se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

320

Folio 333

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
MERCK Y Co INC.

REFERENCIA:	Radicación No.	03 75584
	Solicitud Internacional	PCT/US02/05226
	Fecha inicio fase nacional	23/09/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1331
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 29 OCT. 2003

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202059