



No. 08-009977- -00005-0000

Fecha: 2012-03-26 15:36:50
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 147

P-1829

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 08.009.977
Solicitud de patente a nombre de **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 104 notificado por fijación en lista el 6 de enero de 2012, me manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial de nuevo la memoria descriptiva y el capítulo reivindicatorio, que ahora consta de 7 reivindicaciones y en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Las anteriores reivindicaciones 1 a 29 no se han incluido en el nuevo pliego reivindicatorio. En consecuencia, la nueva reivindicación independiente corresponde a la anterior reivindicación 30, la cual se encuentra dirigida a los compuestos específicos que se revelan en los ejemplos de la solicitud.

Así las cosas, las objeciones hechas en cuanto a la falta de claridad y concisión del pliego reivindicatorio se deben tener por superadas, debido a que los compuestos revelados en el nuevo pliego reivindicatorio se encuentran debidamente soportados en la descripción.

1.2 De esta manera, las anteriores reivindicaciones 31 a 33 y 41 a 43 corresponden a las nuevas reivindicaciones 2 a 7.

1.3 Las anteriores reivindicaciones 34 a 40 no se incluyeron en el nuevo juego de reivindicaciones.

1.4 Con respecto a la anterior reivindicación 41, ahora reivindicación 5,

deseamos poner de presente que dicha reivindicación no corresponde a un método de tratamiento realizado en el cuerpo de un humano o de un animal por medio de cirugía o terapia, ni tampoco se relaciona con un método de diagnóstico que se lleve a cabo en el cuerpo de un humano o un animal, dicho método no incluye los pasos para comparar los datos obtenidos con valores estándar, para encontrar una desviación significativa, y para atribuir que la desviación corresponde a un panorama clínico; por lo tanto, dicho método no puede ser visto como un método de diagnóstico, por lo que debe ser considerado como patentable.

- 1.5 Finalmente, deseamos poner de presente que la nueva descripción de la solicitud incluye el soporte en la página 29, para el compuesto de la anterior reivindicación 42, ahora reivindicación 6.

Estas y otras modificaciones serán observadas por el señor examinador dentro de la memoria descriptiva y dentro del nuevo capítulo reivindicatorio. Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud y se brindan como respuesta a las objeciones de claridad expuestas por el señor examinador en su concepto técnico.

2. Claridad y concisión de la solicitud

Nos permitimos decir que con las anteriores modificaciones, la nueva memoria descriptiva y las nuevas reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requisitos de claridad y concisión.

3. Unidad de Invención

Con respecto a la objeción hecha por el Examinador en cuanto a la aparente falta de Unidad de Invención de la presente solicitud, deseamos poner de presente que no estamos de acuerdo con dicha observación, debido a que los compuestos del nuevo pliego reivindicatorio comprenden una misma estructura química en común, así como que los mismos presentan el mismo efecto técnico, por lo que dichos compuestos comprenden un único concepto común inventivo.

4. Novedad de la solicitud

El señor examinador indicó en su concepto técnico que la novedad de la solicitud se ve afectada por los documentos D1 (US5137890), D2 (WO2004094419) y D3 (US3969355).

El artículo 16 de la Decisión 486 establece que: “Una invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.”

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida....”(el resaltado es nuestro).

En concordancia con el Artículo 16 de la Decisión 486, una invención se considera novedosa cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Lo anterior indica que toda invención debe ofrecer al menos una característica técnica nueva sobre el estado del arte más cercano.

A este respecto y considerando que el Examinador objeta la falta de novedad de la presente invención frente a D1, D2 y D3, deseamos poner de presente que de acuerdo con la materia revelada por el actual pliego reivindicatorio, se debe tener por superada la objeción de novedad, debido a que las anterioridades citadas no revelan compuestos específicos como los de la presente solicitud.

Respetuosamente discrepamos de la opinión del Examinador y a este respecto, se aclara al Despacho que INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, que en muchos aspectos coincide con las Directrices de Examen de la Oficina Europea de Patentes (Guidelines for Examination in the EPO), y el cual corresponde a un documento que tiene por objeto la armonización de los procedimientos y prácticas en materia de patentes además de servir como elemento de trabajo para los examinadores de la Oficinas nacional de patentes, ha sostenido lo siguiente:

“Una fórmula general del estado de la técnica no anula la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos reivindicados incluidos en ella. En caso contrario, un compuesto específico del estado de la técnica anula la novedad de una fórmula general reivindicada”.

“Un compuesto reivindicado formado por la selección de un sustituyente específico, a partir de una sola lista de sustituyentes de una fórmula del estado de la técnica, no es nuevo. Porque la enumeración de todas las posibilidades de un solo sustituyente equivale a la enumeración de todos los compuestos específicos. Pero un compuesto reivindicado formado por la selección de dos o más sustituyentes, a partir de dos o más listas de sustituyentes de una fórmula del estado de la técnica, es nuevo” (Subrayado fuera de texto).

Por otro lado, según las Directrices de Examen de la Oficina Europea de Patentes, (C-IV-9.8), en el caso de solapamiento de fórmulas químicas existe novedad si un grupo químico seleccionado específicamente, aún estando descrito de forma general en el estado de la técnica, no está individualizado en el documento del estado de la técnica.

En la presente invención se cumplen las dos situaciones mencionadas en los párrafos anteriores ya que dichos documentos citados no revelan los compuestos

específicos que se revelan en el nuevo pliego reivindicatorio.

Respetuosamente llamamos la atención del Examinador en cuanto a que el documento D1 revela tetrahidropirido pirimidinas que son útiles en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, específicamente como agentes citoprotectores que se usan para la prevención de la formación de úlceras. De esta manera, si bien existe un cruce entre la fórmula general I de la presente solicitud con la fórmula general de D1, es importante que se tenga en cuenta que dicha anterioridad no revela los compuestos específicos revelados en el nuevo juego de reivindicaciones de la presente solicitud. En consecuencia, los compuestos de la presente solicitud corresponden a una selección novedosa de los sustituyentes de los compuestos revelados en D1, ya que el alquilo C1-C3 se seleccionó de la lista de sustituyentes de R1 de D1 y el hidrógeno, el alquilo C1-C4 y el alquilo C1-C4 sustituido se seleccionaron de la lista de sustituyentes R3 de D1.

De otro lado, cabe aclarar que los documentos específicos de la presente solicitud son novedosos frente a los compuestos revelados en D3, debido a que los mismos tienen la limitación correspondiente a un valor de $n=2$ en la fórmula II.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce el Señor Examinador para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención en estudio está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, y que los productos específicos del nuevo juego de reivindicaciones se encontrara revelado de **manera expresa** y nada ambigua dentro de los documentos citados por el señor examinador, hecho que no sucede toda vez que, existen dos diferencias entre la invención en estudio y lo reportado por dichas anterioridades.

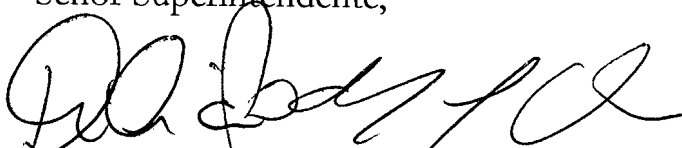
De acuerdo con lo anterior, solicitamos amablemente al Examinador que reconsidere y tenga por superada la objeción de novedad formulada, por cuanto las anterioridades citadas no revelan todas las características técnicas de los compuestos reivindicados y consecuentemente no pueden ser consideradas unas anterioridades válidas capaces de afectar la novedad de la presente solicitud.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de*

derecho, y en los de conveniencia si es el caso”, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 2-ter-Butil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 5
- 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- clorhidrato de 2-sec-butil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- clorhidrato de 2-sec-butil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 10
- clorhidrato de 2-ciclobutil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Ciclobutil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 15
- 2-Ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Bencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 20
- 2-Bencil-4-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 25
- 2-Bencil-4-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(4-Fluoro-bencilo)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(4-Fluoro-bencilo)-4-(4-fluoro-fenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 30
- 4-[2-(4-Fluoro-bencilo)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-

benzonitrilo;

4-[2-(4-Fluoro-bencilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-benzonitrilo;

5 2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Ciclopentil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

10 4-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilo)-benzonitrilo;

clorhidrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

15

clorhidrato de 4-(3,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

clorhidrato de 4-(3,4-Difluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

20 4-(3-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(2-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(2,4-Difluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

25 4-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

30

- 2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Isopropil-4-(2-fenoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 5 2-Isobutil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Isobutil-4-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Isobutil-4-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 10 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Isobutil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-2-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 15 4-(2-Isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilo)-benzonitrilo;
- 2-Isobutil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- clorhidrato de 2-sec-Butil-4-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 20 2-sec-Butil-4-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-sec-Butil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-sec-Butil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 25 2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
- 2-Ciclopentil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
- 30 2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

4-(2-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilo)-benzonitrilo;
clorhidrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
d]azepina;

5

4-(4-Cloro-fenil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

2-Metil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

10

4-(3-Cloro-fenil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

2-Bencil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

15

2-Bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

2-(4-Fluoro-bencilo)-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

20

2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
d]azepina;

2-Ciclopentil-7-metil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

25

2-Bencil-7-metil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

2-(4-Fluoro-bencilo)-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
d]azepina;

30

2-(4-Fluoro-bencilo)-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-9-metilene-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

clorhidrato de 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;

5 clorhidrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;

clorhidrato de 2-Isopropil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;

10 2-Isopropil-4-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;

2-Isopropil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;

clorhidrato de 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,6-triaza-
15 benzociclohepteno;

clorhidrato de 2,7-Dibencilo-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
2,7-Dibencilo-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

20 2,7-Dibencilo-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

2,7-Dibencilo-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

7-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
25

7-Bencil-2-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

clorhidrato de 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

clorhidrato de 2-Bencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

30

2-Bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

2-Bencil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

5 clorhidrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

clorhidrato de 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-
10 d]pirimidina;

2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4- d]pirimidina;

clorhidrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-
d]pirimidina;

15

2-Isopropil-7-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

clorhidrato de 7-Bencil-2-isopropil-4-(5-metil-tiofen-3-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-
d]pirimidina;

20

clorhidrato de 7-Bencil-2-isopropil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-
d]pirimidina;

clorhidrato de 2-Isopropil-4-(5-metil-tiofen-3-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-
25 d]pirimidina;

clorhidrato de 2-Isopropil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

clorhidrato de 2-Isopropil-7-metil-4-(5-metil-tiofen-3-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-
d]pirimidina;

30

clorhidrato de 2-Isopropil-7-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
 6-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
 6-Bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-
 d]pirimidina;

5

6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-

10 d]pirimidina;

6-Bencil-4-(4-cloro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

15 6-Bencil-4-(4'-cloro-bifenil-4-ilo)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro- pirido[4,3-
 d]pirimidina;

clorhidrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-
 d]pirimidina;

20

clorhidrato de 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-
 d]pirimidina;

clorhidrato de 2-Isopropil-8-metil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

25

2-Isopropil-8-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-8-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

30 2-Isopropil-8-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

cloridrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-d]pirimidina;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidro-quinazolina;

5

cloridrato de [4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetraidro-quinazolin-7-il]-metil-
amina;

10

cloridrato de [4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetraidro-quinazolin-6-il]-metil-
amina;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetraidro-quinazolin-7-ol;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetraidro-quinazolina;

15

(2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-ilmetil)-dimetil-amina;

2-Bencil-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-6-p-tolil-pirimidina;

20

[6-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-pirimidin-4-ilmetil]-metil-amina;

2-(2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-ilo)-etilamina;

[2-(4-Fluoro-bencilo)-4-p-tolil-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina;

25

4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-(3,3-Difluoro-ciclopentilo)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetraidro-furan-3-ilo)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

30

4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-piperidin-1-il-etilo)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

- 2-(1-Fluoro-1-metil-etilo)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 3-(4-Fluoro-fenil)-5-isopropil-4,6,12-triaza-triciclo[7.2.1.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trieno;
- 5 7-(4-Fluoro-fenil)-5-isopropil-4,6,13-triaza-triciclo[8.2.1.0^{3,8}]trideca-3,5,7-trieno;
- 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetraidro-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 10 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetraidro-piran-3-ilo)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etilo)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-propan-2-ol;
- 15 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-1-fenil-etilo)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-Ciclopent-3-enil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 20 3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexanol;
- 4-(4-Fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-piperidin-4-ilo)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 25 [4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-fenil-metanol;
- 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(fluoro-fenil-metilo)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(Difluoro-fenil-metilo)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 30

4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

5 4-(4-Fluoro-fenil)-2-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-benzonitrilo;

10 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-ciclopropilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

15 ácido 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-propiónico;

ácido 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-propiónico;

20 2-(4-Fluoro-ciclohexilo)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-(4,4-Difluoro-ciclohexilo)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(4-Fluoro-fenil)-2-phenetil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

25

4-Furan-2-il-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-(5-metil-furan-2-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

30 4-Furan-3-il-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

4-(5-Fluoro-piridin-2-ilo)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-oxazol-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

5

4-(4,5-Dimetil-oxazol-2-ilo)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-tiazol-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

10 2-Isopropil-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-(2H-pirazol-3-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

2-Isopropil-4-(1H-pirazol-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

15

4-(4-Fluoro-fenil)-2,6-diisopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

6-Etil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

20 6-Ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

6-Ciclobutil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

6-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

25

6-Butil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

y sal de citrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina.

30

16

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de amino efectiva.

5 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato,
10 glucoheptonato, lactiobionato y laurilsulfonato.

4.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1.

15 5.- Un método para estudiar trastornos mediados por serotonina que comprende el paso de usar un compuesto marcado con ^{18}F o marcado con ^{11}C de la reivindicación 1 como una sonda molecular de tomografía de emisión de positrones (PET).

20 6.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en {2-[2-ter-butil-6-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-il]-etil}-metil-amina y {2-[2-ter-butil-6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-etil}-dimetil-amina.

25 7.- Un compuesto que es 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

**COMPUESTOS DE PIRIMIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE
SEROTONINA**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención provee compuestos que son moduladores de receptor de serotonina. Muy particularmente, la presente invención provee compuestos de pirimidina que son moduladores de receptor de serotonina útiles para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por actividad de receptor de serotonina.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor mayor que induce efectos mediante una multiplicidad de receptores. Hasta la fecha, por lo menos quince receptores de 5-HT diferentes han sido identificados, en su mayoría como resultado de clonación de ADNc, y estos receptores han sido agrupados en siete familias (5-HT₁ a 5-HT₇) (Hoyer, D. et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 2002, 71, 533-554). Catorce de los quince receptores de 5-HT clonados se expresan en el cerebro. 5-HT está implicado en muchos estados de enfermedad, particularmente condiciones del sistema nervioso central incluyendo; depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de alimentación, trastorno obsesivo-compulsivo, disfunción de aprendizaje y memoria, migraña, dolor crónico, percepción sensorial, actividad motora, regulación de temperatura, nocicepción, comportamiento sexual, secreción de hormonas y cognición. La identificación de receptores de 5-HT múltiples ha provisto la oportunidad para caracterizar agentes terapéuticos existentes que se piensa que actúan a través del sistema serotoninérgico. Consecuentemente, esto ha conducido al conocimiento de que muchos fármacos tienen propiedades no selectivas (Roth, B.L. et al. Neuroscientist 2000, 6(4), 252-262). Por ejemplo, los fármacos antipsicóticos, clozapina, clorpromazina, haloperidol y olanzapina presentan afinidades para múltiples receptores de serotonina además de otras familias de

15

20

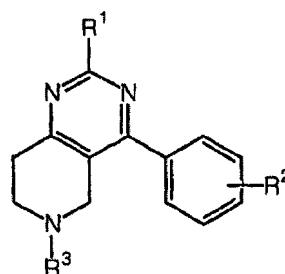
25

30

receptores. Se ha indicado comportamiento similar para antidepresivos, incluyendo imipramina, nortriptalina, fluoxetina y sertralina. De manera similar, el agente anti-migraña sumatriptan presenta alta afinidad para varios receptores de serotonina. Aunque la falta de selectividad a menudo contribuye a un resultado terapéutico favorable, también causa efectos colaterales indeseables y limitantes de la dosis (Stahl, S. M. Essential Psychopharmacology, 2ª ed., Cambridge University Press, Cambridge, R.U., 2000). Por lo tanto, la inhibición de absorción de serotonina y norepinefrina junto con bloqueo de receptor de 5-HT₂ es responsable de los efectos terapéuticos de los antidepresivos tricíclicos. Por el contrario, su bloqueo de receptores de histamina H₁, muscarínicos y alfa-adrenérgicos puede conducir a sedación, visión borrosa e hipertensión ortostática respectivamente. Asimismo, los antipsicóticos atípicos, incluyendo olanzapina y clozapina, se considera que tienen efectos terapéuticos positivos atribuibles a sus acciones en los receptores de 5-HT₂, D₂ y 5-HT₇. Por el contrario, su riesgo de efecto colateral se debe a sus afinidades para una gama de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos.

Los ligandos más selectivos por lo tanto tienen el potencial de aliviar farmacologías desfavorables y proveen terapias novedosas. De manera más importante, la capacidad para obtener compuestos con selectividades de receptor conocidas da el prospecto a mecanismos terapéuticos múltiples objetivos y mejoran las respuestas clínicas con un solo fármaco.

4-Feniltetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas con utilidad en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales se han descrito en la patente de E.U.A. No. 5,137,890 (Sanfilippo et al.):



Las características y ventajas de la invención son evidentes para un experto en la técnica. Con base en este descubrimiento, incluyendo la breve descripción, descripción detallada, antecedentes, ejemplos y reivindicaciones, un

experto en la técnica podrá hacer modificaciones y adaptaciones a varias condiciones y usos. Las publicaciones descritas aquí se incorporan por referencia en su totalidad.

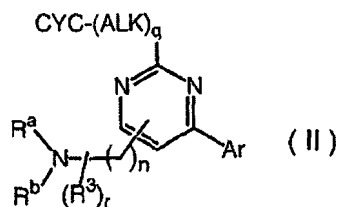
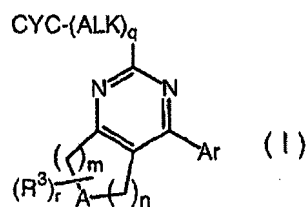
Aquí se describe una serie de compuestos de pirimidina con la capacidad para modular la actividad de receptores de serotonina.

5

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención se refiere a un compuesto de las fórmulas (I) o (II):

10



en donde

m es 1, 2 ó 3;

15

n es 1, 2 ó 3;

en donde cuando m y n están ambos presentes, m + n es mayor que o igual a 2, y es menor que o igual a 4;

R^a y R^b son independientemente -H, -alquilo de C_{1-7} , o -cicloalquilo de C_{3-7} , o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfofinilo o piperazinilo, en donde cada R^a y R^b es opcionalmente e independientemente sustituido con -alquilo de C_{1-4} ;

20

q es 0 ó 1 ;

A es $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHOH$, o $-CH_2-$, en donde

25

R^1 se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo de C_{1-7} , -cicloalquilo de C_{3-7} , y bencilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituidos con R^e ;

30

R^e se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_{1-4} , -alquenilo de C_{2-4} , -alquinilo de C_{2-4} , -cicloalquilo de C_{3-6} , halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-4} , $-OCF_3$, $-N(R^f)R^g$ (en donde R^f y R^g son independientemente -H o -alquilo de C_{1-4} , o R^f y R^g tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo,

morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^f)\text{R}^g$, $-\text{N}(\text{R}^h)\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{N}(\text{R}^h)\text{SO}_2$ -alquilo de C_{1-7} (en donde R^h es $-\text{H}$ o -alquilo de C_{1-4} , o dos R^h en el mismo sustituyente tomados junto con la amida de unión forman un anillo de 4 a 6 miembros de otra manera alifáticos), $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^f)\text{R}^g$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo de C_{1-4} , $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, y $-\text{COO}$ -alquilo de C_{1-4} ;

R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, -alquilo de C_{1-7} , -alqueno de C_{3-7} , -alquino de C_{3-7} , -cicloalquilo de C_{3-7} , -alquilo de C_{1-7} -cicloalquilo de C_{3-7} , y cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} , o R^c y R^d tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo, en donde cada R^c y R^d es opcionalmente e independientemente sustituido con R^e ;

R^3 es -alquilo de C_{1-4} , -alqueno de C_{1-4} , o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con -alquilo de C_{1-3} , $-\text{OH}$, o halógeno, o dos sustituyentes R^3 tomados juntos forman alqueno de C_{2-5} opcionalmente sustituido con -alquilo de C_{1-3} , $-\text{OH}$, o halógeno;

r es 0 o es un entero menor que o igual a $m + n + 1$;

Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:

a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R^i o di-sustituido en carbonos adyacentes con $-\text{O}$ -alqueno de C_{1-4} - O -, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}$ -, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)$ -, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})-, o $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})(CH_2)-

R^i se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_{1-7} , -alqueno de C_{2-7} , -alquino de C_{2-7} , -cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-7} , $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}$ -alqueno de C_{3-7} , $-\text{O}$ -alquino de C_{3-7} , $-\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$ (en donde R^j y R^k son independientemente $-\text{H}$ o -alquilo de C_{1-4}), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{SO}_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ - $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo de C_{1-6} , $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, y $-\text{COO}$ -alquilo de C_{1-7} ;

b) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$, o $>\text{N}$ (alquilo de C_{1-4}), que tiene

hasta dos átomos de carbono adicionales opcionalmente reemplazados por -N=, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^i ;

c) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por -N=, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^i ; y

d) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fenilo, fenoxi, piridilo, tiofenilo, oxazolilo, y tetrazolilo, en donde la porción sustituida resultante es opcionalmente además mono-, di-, o tri-sustituida con R^i ;

ALK es un alquileo de C_{1-7} , alquilenilo de C_{2-7} , alquinileno de C_{2-7} , cicloalquileo de C_{3-7} , o cicloalquilenilo de C_{3-7} ramificado o no ramificado, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R^m ;

R^m es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, -OH, -O-alquilo de C_{1-7} , -O-cicloalquilo de C_{3-7} , $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (en donde R^p y R^s son independientemente -H o -alquilo de C_{1-7}), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^t es -H o -alquilo de C_{1-7}), $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-6} , $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)$ -alquilo de C_{1-7} , $-COOH$, y $-COO$ -alquilo de C_{1-7} ;

CYC es -H o es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en:

i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R^u o di-sustituido en carbonos adyacentes con $-O$ -alquileo de C_{1-4} -O-, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N$ (alquilo de $C_{1-4})$ -, o $-(CH_2)_{1-2}N$ (alquilo de $C_{1-4})(CH_2)$ -;

R^u se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_{1-7} , -cicloalquilo de C_{3-7} , fenilo, bencilo, halógeno, $-CF_3$, -OH, -O-alquilo de C_{1-7} , -O-cicloalquilo de C_{3-7} , -O-fenilo, -O-bencilo, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (en donde R^v y R^w son independientemente -H o -alquilo de C_{1-7} , o R^v y R^w tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo, en donde cada R^v y R^w es opcionalmente e independientemente sustituido con -OH o -alquilo de C_{1-7} , $-C(O)N(R^v)R^w$,

-N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^x es -H o -alquilo de C₁₋₇, o dos R^x en el mismo sustituyente tomados junto con la amida de unión forman un anillo de 4 a 6 miembros de otra manera alifáticos), -N-(SO₂-alquilo de C₁₋₆)₂, -S(O)₀₋₂-alquilo de C₁₋₆, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₆,
 5 -NO₂, -CN, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₇;

ii) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH, o >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por -N=,
 10 opcionalmente mono- o di-sustituido con R^u;

iii) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por -N=, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^u; y

15 iv) un anillo heterocíclico no aromático que tiene 4 a 8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo no adyacentes seleccionados del grupo que consiste en O, S, -N=, >NH, y >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene 0, 1 ó 2 dobles enlaces, que tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono que son un carbonilo, opcionalmente que tiene un miembro de carbono que forma un
 20 puente, que tiene 0 a 5 sustituyentes R^u, y en donde cuando q es 0, dicho anillo tiene un átomo de carbono que es el punto de unión;

y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que en la fórmula (I):

25 (a) cuando ALK es metileno, etileno, propileno o isopropileno, CYC es -H, Ar es fenilo o fenilo mono-sustituido, m es 2, n es 1, y A es >NR¹, entonces R¹ no es -alquilo de C₁₋₄ o bencilo;

(b) cuando q es 0, CYC es fenilo, Ar es fenilo o 3-clorofenilo, m es 2, y n es 1, entonces A no es no sustituido -CH₂-; y

30 (c) cuando q es 0, CYC es 2-piridilo, Ar es 2-piridilo, m es 2, y n es 1, entonces A no es no sustituido -CH₂-.

Las formas isoméricas de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) y de sus sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables, son abarcados dentro de la presente invención, y aquí la referencia a una de dichas formas isoméricas se refiere a por lo menos una de dichas formas isoméricas. Un experto en la técnica
5 reconocerá que los compuestos de conformidad con esta invención puede existir, por ejemplo en una sola forma isomérica mientras que otros compuestos pueden existir en forma de una mezcla regioisomérica.

La presente invención provee métodos de tratamiento o prevención de enfermedades y condiciones mediadas por los receptores de serotonina,
10 particularmente, subtipos de receptor de 5-HT₇ y/o 5-HT₂.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para usar dichas composiciones en el tratamiento o prevención de estados de enfermedad mediados por los receptores de serotonina, particularmente, subtipos de receptor de 5-HT₇ y/o 5-HT₂.

15 Los compuestos de la presente invención son útiles en combinación con otros agentes terapéuticos como un método de terapia de combinación, incluyendo el uso en combinación con inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (SSRIs), anti-psicóticos, inhibidores de reabsorción de norepinefrina (NRIs), sedantes, inhibidores de monoamina oxidasa (MAOs), o antidepresivos
20 tricíclicos (TCAs).

Características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y ejemplos más adelante, y las reivindicaciones anexas.

25

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos particularmente preferidos de la invención comprenden un compuesto de la fórmula (I) o (II), o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato del mismo, o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable del
30 mismo, en donde m, n, R^a, R^b, q, A, R³, r, Ar, ALK, y CYC tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente y equivalentes de los mismos, o por lo menos

una de las siguientes asignaciones y equivalentes de los mismos. Dichas asignaciones se pueden usar en donde es apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o modalidades definidas aquí:

- 5 Preferiblemente, m es 1 y n es 1.
- Preferiblemente, m es 1 y n es 2.
- Preferiblemente, m es 2 y n es 1.
- Preferiblemente, m es 2 y n es 2.
- Preferiblemente, m es 1 y n es 3.
- Preferiblemente, m es 3 y n es 1.
- 10 Preferiblemente, en la fórmula (II), n es 1.
- Preferiblemente, en la fórmula (II), n es 2.
- Preferiblemente, q es 1.
- Preferiblemente, $-N(R^a)R^b$ es amino, metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, ciclopropilamino, 15 ciclopentilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo.
- Muy preferiblemente, $-N(R^a)R^b$ es amino, metilamino, dimetilamino o N-metilpiperazinilo.
- Preferiblemente, A es $>NR^1$.
- Preferiblemente, R^1 se selecciona del grupo que consiste en 20 hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, butilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y bencilo, cada uno opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R^e .
- Muy preferiblemente, R^1 , opcionalmente R^e sustituido, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y bencilo.
- Muy preferiblemente aún, R^1 es hidrógeno o metilo.
- 25 Preferiblemente, R^3 , opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metileno, alilo y bencilo. Alternativamente, dos sustituyentes R^3 tomados juntos forman etileno.
- Muy preferiblemente, R^3 es metilo.
- Preferiblemente, r es 0, 1 ó 2.
- 30 Preferiblemente Ar, opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en:

a) fenilo, 5-,6-,7-,8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-,5-,6-,7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-,5-,6-,7-indolinilo, 4-,5-,6-,7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4, 5, 6 ó 7-ilo,

b) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,

c) piridinilo, N-óxido de piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y

d) bifenilo, y 4-tetrazolilfenilo.

Muy preferiblemente, Ar, opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

Ar específico se puede seleccionar del grupo que consiste en fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, benzo[1,3]dioxol-4 o 5-ilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 2-fenoxifenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 5-metil-furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-3-ilo, 5-metiltiofen-3-ilo, oxazol-2-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 3H-[1,2,3]triazol-4-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 4-piridilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 4'-clorobifenilo y A- tetrazolilfenilo.

Preferiblemente, ALK, opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, sec-butileno, tert-butileno, pentileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, 2-etilbutileno, isopropileno, but-3-enileno, isobutileno, 3-metilbutileno, alileno, prop-2-inileno, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y cicloheptileno.

ALK específico se puede seleccionar del grupo que consiste en metileno, hidroximetileno, fluorometileno, difluorometileno, trifluorometilmetileno,

2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etileno, metoxycarbonilmetilo, metilcarbamoilmetilo, etileno, 2-dimetilaminoetileno, 2-cianoetileno, 2-metoxietileno, 1-carboxi-etileno, propileno, 3-metoxycarbonilpropileno, 3-carboxi propileno, isopropileno, 1-fluoro-1-metil-etileno, 1-hidroxi-1-metil-etileno, 1-carboxi-1-metil-etileno, 1-etilpropileno, 2-
 5 etilpropileno, butileno, tert-butileno, sec-butileno, isobutileno, 4-hidroxibutileno, 4-metoxycarbonilbutileno, 4-carboxi butileno, 2-etilbutileno, isobutileno, 3-metilbutileno, prop-2-inileno, but-3-enileno, pentileno, 5-hidroxipentileno, ciclopropileno, cyclobutileno, ciclopentileno, ciclopentenileno, 3,3-difluoro-ciclopentileno, 3-hidroxi-ciclohexileno, 4-fluorociclohexileno, 4,4-difluoro-ciclohexileno y 1-metil-ciclopropileno.

10 Preferiblemente CYC, opcionalmente sustituido, es hidrógeno o es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en:

i) fenilo, 5-,6-,7-,8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-,5-,6-,7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-,5-,6-,7-indolinilo, 4-,5-,6-,7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo,

15 ii) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,

iii) piridinilo, N-óxido de piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y

iv) pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo,
 20 azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinonilo.

Muy preferiblemente, CYC, opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, piridinilo, piperidin-1,2,3 ó 4-ilo, 2-pirrolin-2,3,4 ó 5-ilo, 3-pirrolin-2 o 3-ilo, 2-
 25 pirazolin-3,4 ó 5-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, morfolin-2,3 ó 4-ilo, tiomorfolin-2,3 ó 4-ilo, piperazin-1,2,3 ó 4-ilo, pirrolidin-1,2 ó 3-ilo y homopiperidinilo.

Muy preferiblemente aún, CYC, opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fenilo, piridilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tetrahidropiranilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo y piperidinilo.

30 CYC específico se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-

metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-fluoro-3-metilphenyl, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-metil-3-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-metoxi-3-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-carbometoxifenilo, 3-metansulfonilamino-fenilo, 4-metansulfonilamino-fenilo, 3-dimetansulfonilamino-fenilo, 4-dimetansulfonilamino-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-4 ó 5-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-2,3 ó 4-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 5-carboxietil-furan-2-ilo, piperidinilo, 3,4-bisbenciloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 1-piperidinilo, 4-piperidinilo y 1-metil-4-piperidinilo.

En una modalidad de la fórmula (I), $CYC-(ALK)_q$ - es -cicloalquilo de C_3 -^{8°}.

En otra modalidad de la fórmula (I), $CYC-(ALK)_q$ - no es metilo, etilo, propilo o isopropilo en donde A es $>NR^1$.

En otra modalidad de la fórmula (I), $CYC-(ALK)_q$ - no es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En otra modalidad de la fórmula (I), m no es 2.

En otra modalidad de la fórmula (I), A no es no sustituido $-CH_2-$ en donde q es 0.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) comprenden compuestos que satisfacen cualquiera de las combinaciones de definiciones dadas aquí y equivalentes de las mismas.

Cabe entender que el símbolo ">" cuando se usa aquí inmediatamente antes de un átomo significa que el átomo que sigue inmediatamente a este símbolo es divalente.

Cabe entender que algunos compuestos referidos aquí son quirales y/o tienen centros isoméricos geométricos, por ejemplo, isómeros E y Z. La presente invención abarca todos esos isómeros ópticos, incluyendo diastereómeros y mezclas racémicas, atropisómeros e isómeros geométricos, y mezclas de los mismos, que poseen la actividad que caracteriza los compuestos de esta invención. Además, ciertos compuestos referidos aquí pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas. Cabe entender que esta invención abarca todas esas formas solvatadas y no solvatadas que poseen la actividad que caracteriza los compuestos de esta invención.

Los compuestos de conformidad con la presente invención que han sido modificados para ser detectables por alguna técnica analítica también están dentro del alcance de esta invención. Los compuestos de la presente invención pueden ser marcados con elementos radioactivos tales como ¹²⁵I, ¹⁸F, ¹¹C, ⁶⁴Cu, ³H, ¹⁴C, y similares para usarse en formación de imagen o para tratamiento radioactivo de pacientes. Un ejemplo de dichos compuestos es un compuesto isotópicamente marcado, tal como un compuesto isotópicamente marcado con ¹⁸F que se puede usar como una sonda en técnicas de detección y/o formación de imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT). Preferiblemente, los compuestos de la presente invención marcados con ¹⁸F o ¹¹C se pueden usar como una sonda molecular de tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar trastornos mediados por serotonina. Alternativamente, los compuestos de la presente invención marcados con ¹⁴C se pueden usar en estudios metabólicos. Otro ejemplo de dichos compuestos es un compuesto isotópicamente marcado, tal como un compuesto marcado con deuterio y/o tritio, que se puede usar en estudios cinéticos de reacción. Los compuestos descritos aquí se pueden hacer reaccionar con un reactivo radiactivo funcionalizado apropiado usando química convencional para proveer compuestos radiomarcados.

Los compuestos preferidos, que son pirimidinas, se seleccionan del grupo que consiste en:

Ejemplo	Nombre químico
1	2-ter-butil-4-(4-fluoro-fenil)--5,6,7,8--tetrahidro--pirido[4,3-d]pirimidina;
2	2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)--5,6,7,8--tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
3	clorhidrato de 2-sec-butil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro--pirido[4,3-d]piridina.

29

5

10

15

5	20	4-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo;
	21	clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	22	4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
	23	clorhidrato de 4-(3,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido(4,3-d]pirimidina;
	24	clorhidrato de 4-(3,4-Difluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro--pirido[4,3-d]pirimidina;
10	25	4-(3-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	26	4-(2-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	27	4-(2,4-Difluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	28	2-isopropil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	29	4-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
15	30	2-isopropil-4-(4-metoxi-Fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	31	2-isopropil-4-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	32	2-isopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	33	2-isopropil-4-(2-fenoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	34	2--Isobutil-4-tiofen-3-il-6,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
20	35	2--Isobutil-4-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	36	2--Isobutil-4-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	37	4-(4-Fluoro-fenil)-2--Isobutil--5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	38	2-Isobutil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	39	4-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-2-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	40	4-(2-Isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo;
	41	2-Isobutil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	42	clorhidrato de 2-sec-butil-4-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	43	2-sec-Butil-4-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	44	2-sec-Butil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

5	45	2-sec-Butil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	46	2-ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	47	2-Ciclopentil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	48	2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	49	4-(2-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-benzonitrilo;
10	50	clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	51	4-(4-Cloro-fenil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	52	2-Metil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	53	4-(3-Cloro-fenil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	54	2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
15	55	2-Bencil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	56	2-Bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	57	2-(4-Fluoro-benzil)-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	58	2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	59	2-Ciclopentil-7-metil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
20	60	2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	61	2-Bencil-7-metil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	62	2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-7-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	63	2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-9-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;
	64	clorhidrato de 2-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;
	65	clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;
	66	clorhidrato de 2-isopropil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;
	67	2-isopropil-4-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;

5	68	2-isopropil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina;
	69	clorhidrato de 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,6-triaza-benzociclohepteno;
	70	clorhidrato de 2,7-Dibencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	71	2,7-Dibencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	72	2,7-Dibencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
10	73	2,7-Dibencil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	74	7-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	75	7-Bencil-2-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	76	clorhidrato de 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	77	clorhidrato de 2-bencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
15	78	2-Bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	79	2-Bencil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	80	clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	81	2-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	82	clorhidrato de 2-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
20	83	2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	84	clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	85	2-isopropil-7-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	86	clorhidrato de 7-bencil-2-isopropil-4-(5-metil-tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	87	clorhidrato de 7-bencil-2-isopropil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	88	clorhidrato de 2-isopropil-4-(5-metil-tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	89	clorhidrato de 2-isopropil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	90	clorhidrato de 2-isopropil-7-metil-4-(5-metil-tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	91	clorhidrato de 2-isopropil-7-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;
	92	6-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

5	93	6-Bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	94	6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	95	6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	96	6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	97	6-Bencil-4-(4-cloro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
10	98	6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	99	6-Bencil-4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	100	clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	101	clorhidrato de 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	102	clorhidrato de 2-isopropil-8-metil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
15	103	2-isopropil-8-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	104	2-isopropil-8-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	105	2-isopropil-8-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	106	clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina;
	107	4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina;
20	108	clorhidrato de [4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-il]-metil-amina;
	109	clorhidrato de 4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-6-il]-metil-amina;
	110	4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-ol;
	111	4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina;
	112	(2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-ilmetil)-dimetil-amina;
	113	2-Bencil-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-6-p-tolil-pirimidina;
	114	[6-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-pirimidin-4-ilmetil]-metil-amina;
	115	2-(2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-il)-etilamina;
	116	[2-(4-fluoro-bencil)-4-p-tolil-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina;
	117	4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	118	2-(3,3-Difluoro-ciclopentil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	119	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahidro-furan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

5	120	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-piperidin-1-il-etil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	121	2-(1-Fluoro-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	122	3-(4-Fluoro-fenil)-5-isopropil-4,6,12-triaza-triciclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2,4,6-trieno;
	123	7-(4-Fluoro-fenil)-5-isopropil-4,6,13-triaza-triciclo[8.2.1.0 ^{3,8}]trideca-3,5,7-trieno;
	124	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetraidro-piran-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
10	125	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetraidro-piran-3-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	126	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	127	2-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-propan-2-ol;
	128	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	129	2-Ciclopent-3-enil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
15	130	3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexanol;
	131	4-(4-Fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	132	4-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	133	[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-fenil-metanol;
	134	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(fluoro-fenil-metil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
20	135	2-(Difluoro-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	136	4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	137	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	138	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	139	4-(4-Fluoro-fenil)-2-o-tolil-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	140	3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-benzonitrilo;
	141	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	142	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-ciclopropil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

5	143	ácido 2-[4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-propiónico;
	144	ácido 2-[4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-propiónico;
	145	2-(4-Fluoro-ciclohexil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	146	2-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	147	4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenetil-6,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
10	148	4-Furan-2-il-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	149	2-isopropil-4-(5-metil-furan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	150	4-Furan-3-il-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	151	4-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	152	2-isopropil-4-oxazol-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
15	153	4-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	154	2-isopropil-4-tiazol-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	155	2-isopropil-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	156	2-isopropil-4-(2H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	157	2-isopropil-4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido(4,3-d]pirimidina;
20	158	4-(4-Fluoro-fenil)-2,6-di-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	159	6-Etil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	160	6-Ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	161	6-Ciclobutil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	162	6-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	163	6-Butil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	165	sal de citrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina,
	166	{2-[2-ter-Butil-6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-etil}-metil-amina; y
	167	{2-[2-ter-Butil-6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-etil}-dimetil-amina.
	168	{2-[2-ter-butil-6-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-il]-etil}-metil-amina y {2-[2-ter-butil-6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-etil}-dimetil-amina

Preferiblemente, el compuesto es 4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las características y ventajas de la invención son evidentes para un experto en la técnica. Con base en esta descripción, incluyendo la breve descripción,
5 descripción detallada, antecedentes, ejemplos y reivindicaciones, un experto en la técnica podrá hacer modificaciones y adaptaciones a varias condiciones y usos. Las publicaciones descritas aquí se incorporan por referencia en su totalidad. En donde se usan símbolos químicos, cabe entender que se leen de izquierda a derecha, y que de otra manera su orientación espacial no tiene significado.

10 Los compuestos como se describió antes se pueden hacer de conformidad con procedimientos dentro del alcance de la técnica y/o que se describen en los esquemas y ejemplos que siguen. Para obtener los diversos compuestos en la presente, se pueden utilizar materiales de partida que portan los
15 sustituyentes finalmente deseados a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsecuente
20 conveniente usando métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, puede ser necesario utilizar, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda ser portado a través del esquema de reacción y reemplazado según sea apropiado con el sustituyente deseado. Dichos compuestos, precursores o profármacos también están dentro del alcance de la invención. Las reacciones se
25 pueden realizar entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del solvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de pirimidina de las fórmulas (I) y (II) pueden ser preparadas por un número de esquemas de reacción. El acceso a compuestos de las fórmulas (I) y (II) se describe en los esquemas 1-5. Los expertos en la técnica
30 reconocerán que ciertos compuestos son producidos de manera más ventajosa por un esquema en comparación con el otro. Además de los esquemas mostrados a

continuación, se pueden usar métodos alternativos para preparar compuestos de las fórmulas (I) o (II). Dichos métodos se describen en la solicitud de patente de E.U.A. No. 10/941,664 (Carruthers et al.), que se incorpora aquí por referencia.

5

CUADRO DE ACRONIMOS

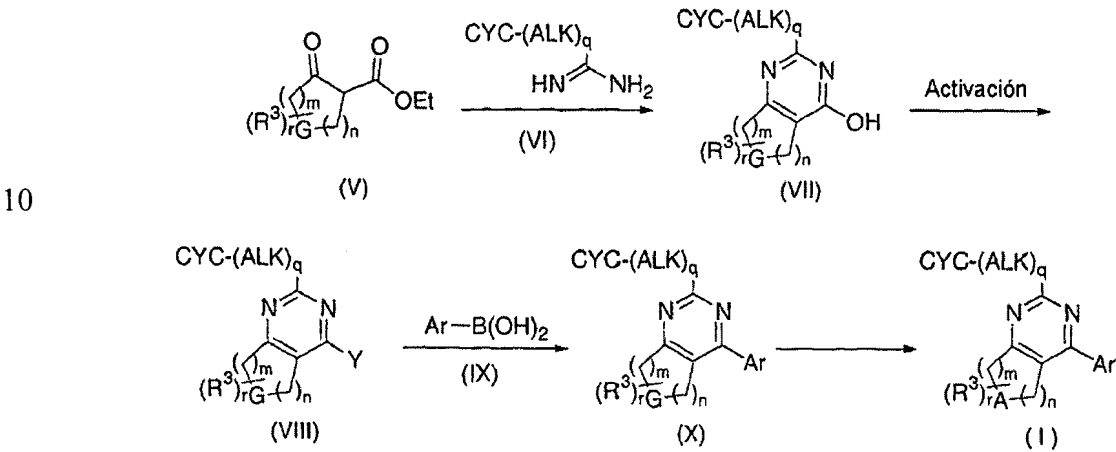
10

Término	Acrónimo
Tetrahidrofurano	THF
N,N-Dimetilformamida	DMF
N,N-Dimetilacetamida	DMA
Sulfóxido de dimetilo	DMSO
Ter-Butilcarbamoilo	Boc
Cromatografía de líquidos de alta presión	CLAP
Cromatografía de capa delgada	CCD
N,N-Diisopropiletilamina	DIEA

1,2-Dicloroetano	DCE
Eter dimetílico de etilenglicol	DME
Acetilo	Ac
Hidruro de diisobutilamonio	DIBAL-H
Acetato de etilo	EtOAc
Acido trifluoroacético	TFA
Cloruro de metansulfonilo	MsCl

5

ESQUEMA 1



Con referencia al esquema de reacción 1, los compuestos de la
15 fórmula (I) se pueden preparar a partir de beta-cetoésteres (V), en donde G puede
ser A o una forma protegida de A. En donde A contiene un grupo amina, la porción
amina puede ser apropiadamente protegida como una alquil o bencilamina, amida,
carbamato u otro grupo adecuado. Los grupos protectores adecuados para aminas
incluyen los grupos carbamato de t-butilo (Boc) o bencilo. Los beta-cetoésteres (V)
20 están disponibles de conformidad con métodos conocidos por un experto en la
técnica. Los compuestos de la fórmula (V) se hacen reaccionar con amidinas (VI),
preparadas, por ejemplo, en presencia de K_{OT}Bu o una base de amina terciaria tal
como Et₃N, en un solvente tal como tBuOH, a temperaturas que varían de
temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente, para formar
25 hidroxipirimidinas (VII). (Véase también: solicitud de patente de E.U.A. 60/326,662;
Tetrahedron 1989, 45(20), 6511). Las pirimidinas (VII) pueden ser convertidas a
precursores para reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de
transición, tal como reacciones de acoplamiento de Stille, Suzuki, Negishi u otras
reacciones de acoplamiento conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, el
30 tratamiento con POCl₃, PCl₃, PCl₅, PBr₃ o POBr₃ puede dar las halogenopirimidinas
correspondientes, en donde Y es bromuro o cloruro. Preferiblemente, las pirimidinas

(VII) se tratan con un agente triflante tal como anhídrido trifluorometansulfónico o N-fenil-bis(trifluorometan-sulfonimida) en DCE, CH_2Cl_2 , THF, o similar, en presencia de una base tal como piridina, Et_3N , DIEA, o KOTBu , para proveer triflatos de la fórmula (VII) en donde Y es OTf. El acoplamiento de halogenuros o triflatos (VIII) con ácidos arilborónicos (IX), o sus análogos de éter borónico, en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{O}(\text{t}^\dagger)_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$ o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, en un solvente tal como THF, 1,4-dioxano, DMA, DMF, DME, tolueno, tolueno/etanol, o mezclas de tolueno/ H_2O , en presencia de una base tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , KF, CsF o KOAc, da pirimidinas (X). Los catalizadores preferidos son $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, con o sin aditivos tales como dppf y catalytic Bu_4NBr . Las condiciones preferidas incluyen $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, dppf catalítico y K_3PO_4 en 1,4-dioxano.

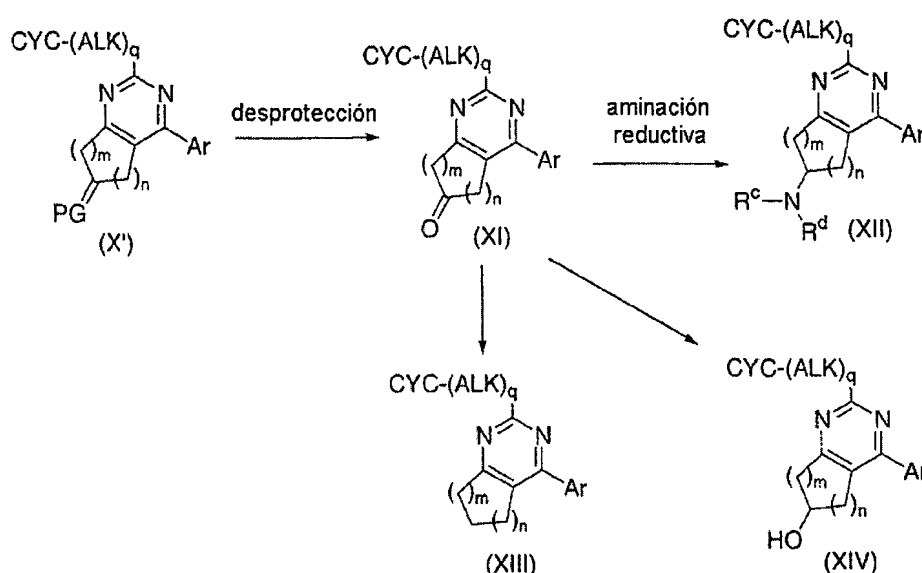
En donde G contiene un grupo protector, puede ser removido usando métodos generalmente aceptados, o de otra manera puede ser convertido a A de la fórmula (I). De manera más específica, un grupo tal como un carbamato de t-butilo puede ser removido con un ácido tal como ácido trifluoroacético o HCl, en un solvente tal como CH_2Cl_2 , dioxano, EtOH, o MeOH para dar compuestos de la fórmula (I). En donde G contiene un grupo bencilo, dicho grupo puede ser removido de conformidad con métodos estándares, incluyendo hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd/C, en un solvente tal como EtOH, o a través de reacción con cloroformiato de 1-cloroetilino en DCE.

Los compuestos de la fórmula (X) en donde G es $>\text{NH}$ pueden ser posteriormente convertidos a modalidades adicionales de la fórmula (I) en donde A es $>\text{NR}^1$ usando métodos de síntesis convencionales tales como protocolos de aminación reductiva o alquilación. Por lo tanto, el tratamiento de aminas (X) con un aldehído adecuado en presencia de un reductor tal como NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o $\text{H}_{2(\text{g})}$, en presencia de un catalizador, en un solvente tal como CH_2Cl_2 , DCE, THF, EtOH o MeOH da compuestos de la fórmula (I) en donde A es $>\text{NR}^1$. Un experto en la técnica reconocerá que la adición de un ácido tal como AcOH, $\text{Ti}(\text{O}-\text{JPr})_4$, ácido trifluoroacético, o HCl, puede ser requerido. Alternativamente, los compuestos (X) en donde G es $>\text{NH}$ se pueden tratar con un agente de alquilación, tal como un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato de alquilo, en un solvente tal

como DMF, DMA, THF o EtOH, y en presencia de una base tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 producirán compuestos de la fórmula (I) en donde A es $>\text{NR}^1$.

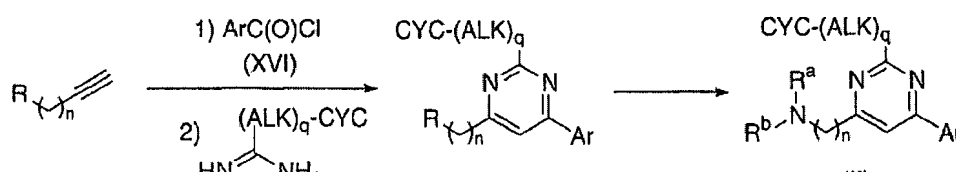
En los siguientes esquemas, los sustituyentes de R^3 de la fórmula (I) e intermediarios han sido removidos para simplificar las representaciones estructurales, pero un experto en la técnica reconocerá que los procedimientos mostrados proveen acceso a los compuestos de la fórmula (I) que contienen los sustituyentes de R^3 .

ESQUEMA 2



Con referencia al esquema 2, los compuestos de la fórmula (X'), en donde PG es un grupo protector de cetona, se puede preparar de conformidad con los métodos descritos en el esquema 1. Los compuestos (X') pueden ser convertidos subsecuentemente a modalidades adicionales de la fórmula (I)₁ ilustrada por los compuestos (XII), (XIII) y (XIV). La aminación reductiva de cetonas (XI) se puede lograr como se describe en el esquema 1. Alternativamente, las cetonas (XI) pueden ser reducidas usando métodos convencionales tales como NaBH_4 en EtOH o DIBAL-H en THF a los alcoholes secundarios correspondientes (XIV), o reducidas completamente a través de hidrogenación, reducción de Wolff-Kishner u otros protocolos para formar carbociclos (XIII).

ESQUEMA 3

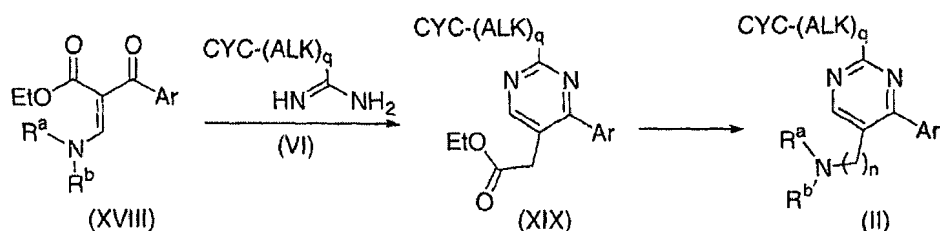


Los compuestos de la fórmula (II) pueden ser accesados de conformidad con el esquema 3. Los alquinos (XV) en donde R es un alcohol o amina protegido adecuado son primero acoplados con un cloruro ácido adecuado (XVI), en presencia de un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, una base tal como Et_3N , un aditivo tal como CuI , en un solvente tal como THF para formar alquiniacetonas intermediarias. Dichas cetonas se hacen reaccionar *in situ* con amidinas (VI), bajo condiciones como se describe en el esquema 1, para formar pirimidinas (XVII). Los grupos protectores de alcohol y amino pueden ser removidos bajo condiciones estándares. Las aminas libres resultantes son compuestos de la fórmula (II), pero pueden ser procesadas posteriormente a modalidades adicionales de la fórmula (II) mediante afinación reductiva como se describe en el esquema 2. En donde un alcohol libre es liberado, dicho alcohol puede ser convertido a $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ por:

- 1) formación de un grupo residual adecuado (un halogenuro de alquilo, mesilato, o tosilato); y
- 2) desplazamiento con $\text{HN}(\text{R}^a)\text{R}^b$.

Alternativamente, el grupo residual puede ser desplazado mediante tratamiento con azida de sodio. La reducción subsecuente del grupo azido bajo condiciones de Staudinger da una amina libre. En otra modalidad, el alcohol libre puede ser oxidado al aldehído correspondiente usando, por ejemplo, condiciones de peryodinano de Dess-Martin u oxidación de Swern, y el aldehído resultante convertido a $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ usando métodos de aminación reductiva como se describe en el esquema 1.

25

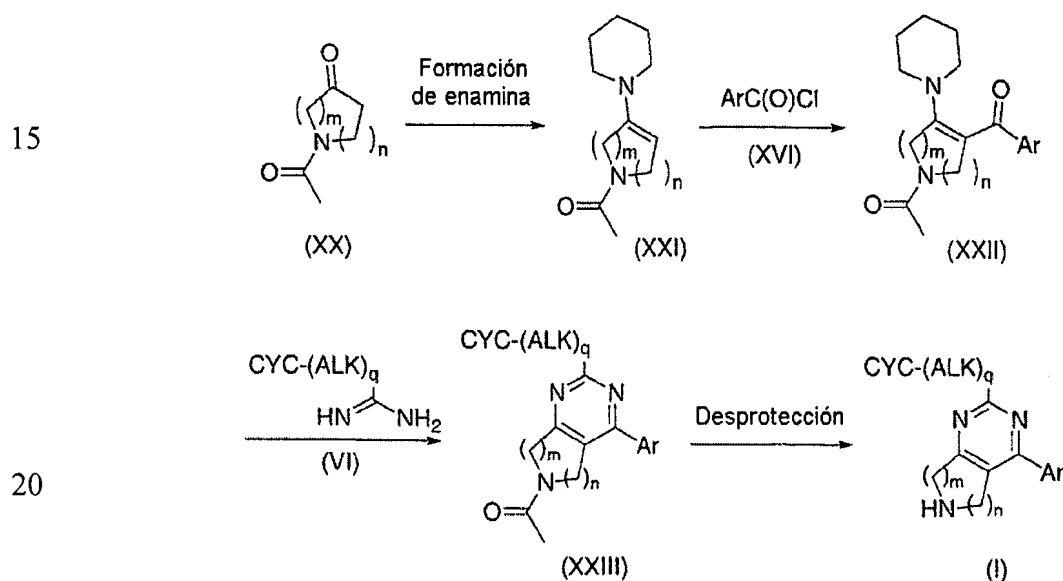
ESQUEMA 4

30

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de conformidad con el esquema 4. Los ésteres de acrilato (XVIII) pueden ser

condensados con amidinas (VI) como se describe en el esquema 1 para formar pirimidinas (XIX). El grupo éster colgante puede ser transformado a aminas en donde $n = 1$ por reducción al alcohol, y ya sea: 1) oxidación al aldehído correspondiente, y realizando una aminación reductiva para instalar el sustituyente de $-N(R^a)R^b$; o 2) activar el alcohol como un grupo residual tal como un tosilato, bromuro, o cloruro, y desplazando con un reactivo de $HN(R^a)R^b$ adecuado. Para $n = 2$, el éster puede ser convertido a una amida a través de métodos de acoplamiento de péptido, y la amida reducida a la amina correspondiente. Para $n = 3$, los procedimientos de homologación conocidos por un experto en la técnica se pueden usar para instalar dos unidades de carbono.

ESQUEMA 5



Los compuestos de la fórmula (I) en donde A es $>NH$, y m y n son como se define en la fórmula (I), se pueden preparar de conformidad con el esquema 5. Las cetonas (XX) están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando métodos conocidos por un experto en la técnica. El grupo protector de nitrógeno puede ser un grupo acilo o grupo carbamoilo (tal como un grupo Boc). Preferiblemente, el grupo protector de nitrógeno es acetilo. La conversión a enaminas de la fórmula (XXI) se realiza mediante reacción de una amina secundaria bajo condiciones de remoción de agua estándar. Preferiblemente, la reacción se hace con piperidina como la amina secundaria, y usando una trampa de Dean Stark, con un catalizador tal como ácido p-toluensulfónico, en un solvente tal como tolueno. Las

temperaturas elevadas son preferidas. Las enaminas son transformadas a 1,3-dicetonas (XXII) por reacción con cloruros de acilo (XVI), en presencia de una base adecuada tal como Et_3N , en un solvente tal como CH_2Cl_2 . Véase también: Breitenbucher, et al. Solicitud de patente internacional WO02/014314. La

5 condensación con amidinas de la fórmula (VI) para formar pirimidinas (XXIII) se puede lograr como se describe en el esquema 1. Preferiblemente, las condensaciones se logran en presencia de Et_3N , en un solvente tal como alcohol t-amílico, a temperaturas entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo del solvente. La desprotección del grupo protector de nitrógeno se puede efectuar

10 usando condiciones conocidas por un experto en la técnica. Preferiblemente, en donde el grupo protector es acetilo, la desprotección se hace en presencia de HCl acuoso al 10% a temperatura de reflujo. Un experto en la técnica reconocerá que compuestos de la fórmula (I) preparados en el esquema 5 pueden ser subsecuentemente convertidos a otras modalidades en donde A es $>\text{NR}^1$ como se

15 describe en el esquema 1.

Los compuestos de las fórmulas (I) o (II) pueden ser convertidos a sus sales correspondientes usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las aminas de las fórmulas (I) o (II) se pueden tratar con ácido trifluoroacético, HCl , o ácido cítrico en un solvente tal como MeOH para proveer las

20 formas de sal correspondientes. Los compuestos preparados de conformidad con los esquemas descritos anteriormente se pueden obtener como enantiómeros, diastereómeros o regioisómeros individuales, o como mezclas racémicas o mezclas de enantiómeros, diastereómeros o regioisómeros. En donde se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, los isómeros pueden ser separados usando

25 métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización. En donde se obtienen mezclas racémicas (1:1) y no racémicas (no 1:1) de enantiómeros, los enantiómeros individuales se pueden aislar usando métodos de separación convencionales conocidos por un experto en la técnica. Los métodos de separación particularmente útiles pueden incluir cromatografía quiral, recristalización, resolución,

30 formación de sal diastereomérica, o derivación a aductos diastereoméricos seguida por separación.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* al compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con un compuesto de la fórmula (I) o (II) o con un compuesto que se convierte a un compuesto de la fórmula (I) o (II) *in vivo* después de la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la invención provee los ésteres, amidas y otros protegidos o formas derivadas de los compuestos descritos.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención son aquellas que son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que son no farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sea farmacéuticamente aceptables o no se incluyen dentro el ámbito de la presente invención.

Sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de compuestos de conformidad con la presente invención se refieren a aquellas formas de sal, éster y amida de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellos que son no tóxicos y que afectarían favorablemente propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos de la presente invención. Aquellos compuestos que tienen propiedades farmacocinéticas favorables serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellos que son no tóxicos y que poseen dichas propiedades farmacocinéticas para proveer suficiente palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, más prácticos en la naturaleza, que también son importantes en la selección, son el costo de materiales de partida, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y capacidad de flujo del fármaco volumétrico resultante.

Ejemplos de ácidos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-

dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico,
 ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-
 acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido
 (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido
 5 cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido
 dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidrox-
 etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido
 glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -
 oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico,
 10 ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido
 láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico,
 ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido
 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido
 oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-
 15 piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido
 sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-
 tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

Los compuestos de la presente invención que contienen protones
 ácidos pueden ser convertidos en sus formas de adición de sal de metal o aminas
 20 terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas
 apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las
 sales de amonio; las sales de metal alcalino y alcalinotérreo (v.gr., sales de litio,
 sodio, potasio, magnesio, calcio, que se pueden preparar mediante tratamiento con,
 por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio,
 25 hidróxido de zinc o hidróxido de sodio); y sales de amina hechas con bases orgánicas
 (v.gr., aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como L-
 arginina, benethamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina,
 dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina,
 etilamina, etilenediamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-
 30 imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina,
 piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietilo)-pirrolidina, piridina, quinuclidina,

quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, triethanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetilo)-1,3-propanodiol y trometamina). Véase, v.gr., S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use; Stahl, P.H., Wermuth, CG. , Eds.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, 2002, que se incorporan aquí por referencia.

Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables son aquellos que están dentro de una relación de beneficio/riesgo razonable, farmacológicamente efectivo y adecuado para contacto con los tejidos de pacientes sin respuesta de toxicidad, irritación o alérgica extraordinaria. Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen aquellos derivados de amoniaco, aminas primarias de alquilo de C_{1-6} y aminas secundarias de di(alquilo de C_{1-6}). Las aminas secundarias incluyen porciones de anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se derivan de amoniaco, aminas primarias de alquilo de C_{1-3} , y aminas de di(alquilo de C_{1-2}).

Los ésteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo, sustituido fenilo, y fenil-alquilo de C_{1-6} -ésteres. Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Además, ejemplos de ésteres adecuados incluyen dichos ésteres en donde uno o más sustituyentes de carboxilo es reemplazado con p-metoxibenciloxi-carbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxi-carbonilo, 9-antriloxicarbonilo, CH_3SCH_2COO- , tetrahidrofur-2-iloxicarbonilo, tetrahidropiran-2-iloxi-carbonilo, fur-2-iloxicarbonilo, benzoilmetoxi-carbonilo, p-nitrobenciloxi-carbonilo, 4-piridilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxycarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxycarbonilo, t-butiloxicarbonilo, t-amiloxi-carbonilo, difenilmetoxycarbonilo, trifenilmetoxycarbonilo, adamantiloxi-carbonilo, 2-benciloxifeniloxicarbonilo, 4-metiltiofeniloxicarbonilo o tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de receptor de serotonina, y como tales, los compuestos son útiles en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por serotonina. Particularmente, los compuestos se pueden usar en métodos para tratar o prevenir trastornos del SNC, tales como trastornos del

sueño, depresión/ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, perturbación cognitiva ligera, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos psicóticos, trastornos fóbicos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del humor, trastornos de estrés post-traumático y otros trastornos relacionados con estrés, migraña, dolor, trastornos de alimentación, obesidad, disfunción sexual, perturbaciones metabólicas, desequilibrio hormonal, rubores asociados con menopausia, abuso de alcohol, abuso de fármaco, trastornos adictivos incluyendo adicción a fármacos y adicción a alcohol, náusea, inflamación, hipertensión centralmente mediada, perturbaciones del sueño/vigilia, desarreglo psicofísico, y anormalidades del ritmo cardíaco. Los compuestos también se pueden usar en el tratamiento y prevención de hipotensión, trastornos vasculares periféricos, choque cardiovascular, trastornos renales, motilidad gástrica, diarrea, colon espástico, trastornos intestinales irritables, isquemias, choque séptico, incontinencia urinaria, y otros trastornos relacionados con los sistemas gastrointestinales y vasculares. Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en métodos para tratar o prevenir una gama de trastornos oculares incluyendo glaucoma, neuritis óptica, retinopatía diabética, edema retinal, y degeneración macular relacionada con la edad. Los compuestos de la presente invención son moduladores de 5-HT₇ y muchos son antagonistas de 5-HT₇. Como tales, los compuestos son útiles en los métodos para tratar o prevenir estados de enfermedad mediados por 5-HT₇. En donde los compuestos poseen actividad antagonista de 5-HT₇ sustancial, pueden ser particularmente útiles en métodos para tratar o prevenir depresión/ansiedad, perturbaciones del sueño/vigilia, desarreglo psicofísico, migraña, incontinencia urinaria, motilidad gástrica y trastornos intestinales irritables.

Muchos de los compuestos de la presente invención son moduladores de 5-HT₂ y muchos son antagonistas de 5-HT₂. Como tales, los compuestos son útiles en los métodos para tratar o prevenir enfermedades y condiciones mediadas por 5-HT₂. En donde los compuestos poseen actividad antagonista de 5-HT₇ sustancial, pueden ser particularmente útiles en los métodos para tratar o prevenir depresión/ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia, trastornos

bipolares, trastornos psicóticos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del humor, trastornos de estrés post-traumático, perturbaciones del sueño, disfunción sexual, rubores asociados con menopausia, trastornos de alimentación, migraña, trastornos adictivos y trastornos vasculares periféricos.

5 Los compuestos de la presente invención son moduladores de 5-HT₆ y muchos son antagonistas de 5-HT₆. Como tales, los compuestos son útiles en métodos para tratar o prevenir estados de enfermedad mediados por 5-HT₇. En donde los compuestos poseen actividad antagonista de 5-HT₇ sustancial, pueden ser particularmente útiles en métodos para tratar o prevenir esquizofrenia, trastornos
10 cognitivos, perturbación cognitiva ligera, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Dichos métodos de tratamiento y prevención comprenden el paso de administrar a un mamífero que padece el mismo una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención.

15 La presente invención también contempla un método de tratamiento y prevención de una enfermedad o condición mediada por serotonina con una terapia de combinación, que comprende administrar por lo menos un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes neuroactivos. Los agentes neuroactivos adecuados incluyen: inhibidores de reabsorción de serotonina
20 selectivos (SSRIs), anti-psicóticos, inhibidores de reabsorción de norepinefrina (NRIs), sedantes, inhibidores de monoamina oxidasa (MAOs), y antidepresivos tricíclicos (TCAs). En otra modalidad, la presente invención incluye composiciones que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención y uno o más agentes neuroactivos.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en composiciones farmacéuticas para tratar a pacientes (humanos y otros mamíferos) con trastornos mediados por el receptor de serotonina. Por lo tanto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una composición
30 de la invención además puede incluir por lo menos otro agente terapéutico (por ejemplo, una formulación de combinación o combinación de agentes activos

formulados de manera diferente para usarse en un método de terapia de combinación).

La presente invención también se refiere a métodos de uso o preparación o formulación de dichas composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se puedan preparar usando excipientes farmacéuticos convencionales y técnicas de combinación conocidas por los expertos en la técnica de preparación formas de dosis. Se prevé que los compuestos de la invención se pueden administrar por vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación. Las preparaciones también se pueden diseñar para dar la liberación lenta del ingrediente activo. La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, bolsas, frascos, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, los compuestos se pueden administrar por infusión intravenosa o administración tópica, pero muy preferiblemente por administración oral.

Para administración oral, los compuestos de la invención se pueden proveer en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Las tabletas para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservadores.

Los llenadores inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares; los excipientes orales líquidos típicos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, polivinil-pirrolidona, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina, y ácido algínico son agentes desintegrados adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para ayudar a la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden ser revestidas con un revestimiento entérico. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura

en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un sólido, semi-sólido, o diluyente líquido, y cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua, un aceite tal como aceite de cacahuate o aceite de olivo, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400,
5 o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden ser suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes de usarse. Las composiciones de dicho líquido pueden contener excipientes farmacéuticamente
10 aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, que incluyen aceites (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservadores (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido
15 sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si es necesario, agentes saborizantes o colorantes.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vías no orales. Las composiciones se pueden formular para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo vías intravenosa, intramuscular,
20 intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la invención generalmente se proveerán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas en su pH a un pH e isotonicidad apropiados o en aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria tales como ampollitas o
25 dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples tales como frascos de los cuales se puede extraer la dosis apropiada, o en una forma sólida o pre-concentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Otro modo de administración de los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar suministro transdérmico. Los compuestos de esta
30 invención también se pueden administrar por inhalación, por vías nasal u oral usando una formulación de aspersion que consiste en el compuesto de la invención y un

vehículo adecuado.

En la técnica se conocen métodos para determinar dosis efectivas para propósitos terapéuticos (tratamiento) y profilácticos (preventivos) para las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de fármacos de la presente invención, ya sea o no formuladas en la misma composición. El nivel de dosis específico requerido para cualquier paciente particular dependerá de un número de factores, incluyendo severidad de la condición que se esté tratando, la vía de administración, y el peso del paciente. Para propósitos terapéuticos, "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Para propósitos profilácticos (es decir, prevención o inhibición del inicio o progresión de un trastorno), el término "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que inhibe en un sujeto el inicio o progresión de un trastorno como es buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, el retraso de dicho trastorno es mediado, por lo menos en parte, por la modulación del receptor de serotonina. Los métodos de terapia de combinación incluyen la co-administración de una sola formulación que contiene todos los agentes activos; esencialmente administración contemporánea de más de una formulación; y administración de dos o más agentes activos formulados por separado.

Se prevé que la dosis diaria (ya sea administrada como una sola dosis o como dosis divididas) estará en la escala de 0.01 a 1000 mg por día, muy usualmente de 1 a 500 mg por día, y muy usualmente aún de 10 a 200 mg por día. Expresada como dosis por peso corporal unitario, se esperaría que una dosis típica fuera entre 0.0001 mg/kg y 15 mg/kg, especialmente entre 0.01 mg/kg y 7 mg/kg, y muy especialmente entre 0.15 mg/kg y 2.5 mg/kg.

Preferiblemente, las dosis orales varían de aproximadamente 0.05 a 200 mg/kg, diariamente, tomadas en 1 a 4 dosis separadas. Algunos compuestos de

la invención pueden ser dosificados oralmente en el intervalo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/kg diariamente, otros pueden ser dosificados a 0.05 a aproximadamente 20 mg/kg diariamente, mientras que otros pueden ser dosificados a 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente. La dosis de infusión puede variar de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/min de inhibidor, mezclarse con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de algunos minutos a algunos días. Para administración tópica, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de fármaco a vehículo.

10

EJEMPLOS

A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan la invención. Sólo tienen la intención de sugerir un método para poner en práctica la invención. Los expertos en la técnica pueden encontrar otros métodos para poner en práctica la invención, que son obvios para ellos. Sin embargo, se considera que esos métodos están dentro del alcance de esta invención.

15

Se realizó CLAP de fase inversa preparativa como sigue:

Método A. Instrumento, Hewlett Packard Serie 1100; Columna, Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 µm, 4.6x250 mm; velocidad de flujo, 1 ml/min; detección, λ = 220 y 254 nm; gradiente, 1 a 99% de acetonitrilo/agua, 0.05% de ácido trifluoroacético durante 20 min.

20

Método B. Instrumento, Hewlett Packard CLAP; Columna, Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4.6x150 mm; velocidad de flujo, 1 ml/min; detección, λ = 220 & 254 nm; gradiente, 1 a 99% de acetonitrilo/agua, 0.05% de ácido trifluoroacético durante 8 min.

25

Los espectros de masa se obtuvieron en un Agilent serie 1100 MSD usando ionización por electroaspersión (IEA) ya sea en modo positivo o negativo como se indica.

30

La cromatografía de capa delgada se realizó usando gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ 2.5 cm x 7.5 cm 250 µm o 5.0 cm x 10.0 cm, placas de gel de sílice

pre-revestidas de 250 μm .

La cromatografía de capa delgada preparativa se realizó usando gel de sílice 60 de EM Science F₂₅₄ 20 cm x 20 cm, placas pre-revestidas de 0.5 mm con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

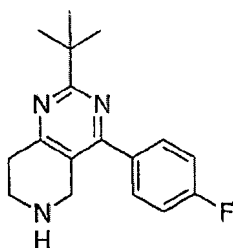
5 Los espectros de RMN se obtuvieron ya sea en un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz), DPX500 (500 MHz), o DPX600 (600 MHz). El formato de los datos de ¹H RMN siguientes es: desplazamiento químico en ppm descendientemente de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

10

EJEMPLO 1

2-ter-Butil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

15



20

25

Paso A. Clorhidrato de 2-ter-butil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina. A una solución en ter-BuOH (17 ml) de éster 1-ter-butilico-éster 3 etílico de ácido 4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico (2.18 g, 8.05 mmoles), y clorhidrato de 2,2-dimetil-propionamidina (1.0 g, 7.3 mmoles) se añadió Et₃N (3.0 ml, 22.0 mmoles). La solución de reacción se calentó a reflujo durante 48 hr, se enfrió a t.a., y se concentró. El sólido resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar un sólido amarillo que se trituroó con Et₂O para dar 1.74 g (70%) del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₆H₂₅N₃O₃, 307.19;

m/z encontrada, 308.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃): 4.35 (s, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H),

30

1.49 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

Paso B. Ester ter-butilico de ácido 2-ter-butil-4-trifluorometansulfonilo-

7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxílico. A una solución a 0°C del producto del paso A (1.0 g, 3.25 mmoles) en CH₂Cl₂ (16 ml) se añadió Et₃N (0.53 ml, 3.80 mmoles) y anhídrido trifluorometansulfónico (0.64 ml, 3.8 mmoles) gota a gota durante 10 min. Después de 2 hr a 0°C, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con
 5 agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (10-30% de EtOAc/hexanos) para dar 1.28 g (91%) del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₇H₂₄F₃N₃O₃S, 439.14;

m/z encontrada, 440.3 [M+H]⁺.

10 ¹H RMN (CDCl₃): 4.56 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.7, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

Paso C. Ester ter-butilico de ácido 2-ter-butil-4-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico. Al producto del paso B (0.17 g, 0.39 mmoles) se añadió ácido 4-fluorofenilborónico (0.082 g, 0.586 mmoles), K₃PO₄ (0.124
 15 g, 0.584 mmoles), Pd(Cl)₂dppf•CH₂Cl₂ (0.018 g, 0.022 mmoles) y dppf (0.008 g, 0.014 mmoles). La mezcla se evacuó con N₂, se añadió dioxano (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente (t.a.), la mezcla se diluyó con Et₂O, se filtró a través de un tapón pequeño de SiO₂, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (5-30% de
 20 EtOAc/hexanos) para dar 0.134 g (89%) del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₂H₂₈FN₃O₂, 385.22;

m/z encontrada, 386.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃): 7.60 (dd, J = 5.4, 8.8, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.1, 2H), 3.09 (t, J = 6.1, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

25 Paso D. Clorhidrato de 2-ter-butil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina. A una solución en EtOAc del producto del paso D (0.130 g, 0.337 mmoles) se añadió HCl 4 M en dioxano. Después de agitar durante 18 hr los compuestos volátiles se removieron y el sólido se dividió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se hizo básica con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas
 30 orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (1-7% de NH₃ 2 M en

MeOH/CH₂Cl₂) para dar 0.079 g (82%) del compuesto del título. La sal de HCl correspondiente se obtuvo por tratamiento de la base libre en Et₂O con HCl 1 M en Et₂O.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₇H₂₀FN₃, 285.16;

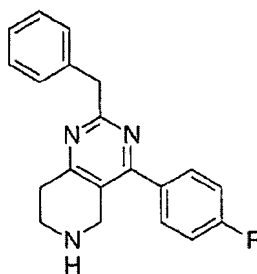
5 m/z encontrada, 286.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆): 9.74 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 5.5, 8.6, 2H), 7.42 (d, J = 8.8, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 2H), 3.16 (t, J = 6.2, 2H), 1.38 (s, 9H).

EJEMPLO 2

10 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

15



Paso A. Ester ter-butilico de ácido 2-bencil-4-trifluorometansulfoniloxi-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico. A una solución de éster ter-butilico de ácido 2-bencil-4-hidroxi-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2.0 g, 5.9 mmoles; preparado a partir de clorhidrato de 2-fenil-acetamidina como se describe en el ejemplo 1, paso A) en THF (15 ml) se añadió KOtBu (0.408 g, 3.6 mmoles). Después de 15 min, la mezcla se trató con *N*-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (1.18 g, 3.3 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 hr. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (10-40% de EtOAc/hexanos) para dar 1.15 g (81%) del compuesto del título que se contaminó con subproductos de *N*-fenil-bis(trifluorometansulfonimida).

25

Paso B. Ester ter-butilico de ácido 2-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico. El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, paso C.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{25}H_{26}FN_3O_2$, 419.20;

5 m/z encontrada, 420.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.53 (dd, J = 5.3, 8.7, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.1, 2H), 3.00 (t, J = 6.0, 2H), 1.43 (s, 9H).

Paso C. 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina. Una solución del producto del paso B (0.131 g, 0.312 mmoles) en CH_2Cl_2 se trató con TFA. Después de agitar durante 4 hr, la mezcla se concentró y se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y CH_2Cl_2 (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO_2 (1-7% de NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 0.084 g (84%)
15 del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{20}H_{18}FN_3$, 319.15;

m/z encontrada, 320.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.51 (dd, J = 5.4, 8.8, 2H), 7.41 (d, J = 7.4, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95 (s, 2H),
20 3.24 (t, J = 6.1, 2H), 2.97 (t, J = 6.1, 2H).

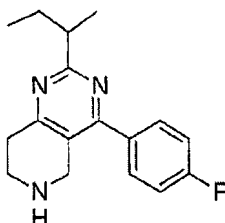
A menos que se especifique de otra manera, los compuestos en los ejemplos 3-57 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en los ejemplos 1 y 2, utilizando los β -cetoésteres, clorhidratos de amidina, y ácidos arilborónicos apropiados.

25

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 2-sec-butil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

30



57

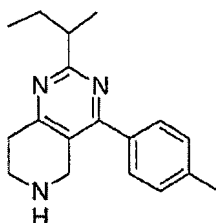
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}FN_3$, 285.16;

m/z encontrada, 286.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO- d_6): 9.72 (s, 2H), 7.69 (dd, $J = 5.5, 8.8, 2H$), 7.42 (dd, $J = 8.8, 2H$), 4.33-4.27 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 6.4, 2H$), 2.96-2.88 (m, 1 H), 1.88-1.77 (m, 1 H), 1.66-1.56 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 6.9, 3H$), 0.83 (t, $J = 7.4, 3H$).

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 2-sec-butil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



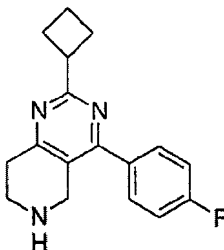
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}N_3$, 281.19;

m/z encontrada, 282.5 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO- d_6): 9.69 (s, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1, 2H$), 7.38 (d, $J = 7.4, 2H$), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.52-3.54 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 6.3, 2H$), 2.96-2.87 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.40 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1 H), 1.67-1.55 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 6.9, 3H$), 0.83 (t, $J = 7.4, 3H$).

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 2-ciclobutil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}FN_3$, 283.15;

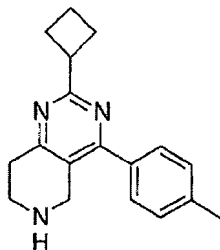
m/z encontrada, 284.3 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO- d_6): 9.72 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 5.5, 8.8, 2H$), 7.44-7.40 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1 H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 6.4,$

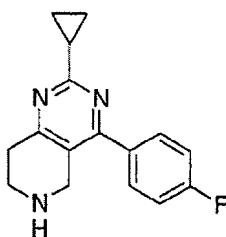
2H), 2.42-2.27 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1 H), 1.91 -1.83 (m, 1 H).

EJEMPLO 6**2-Ciclobutil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

**EJEMPLO 7****2-Ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

10



EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{16}H_{16}FN_3$, 269.13;

15

m/z encontrada, 270.3 $[M+H]^+$.

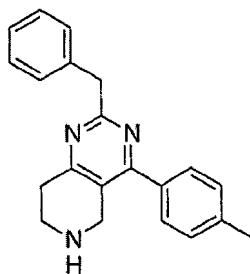
1H RMN (DMSO- d_6): 9.81 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 5.4, 8.6, 2H$), 7.40 (dd, $J = 8.8, 2H$), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.11 (t, $J=6.3, 2H$), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 4H).

20

60

EJEMPLO 8**2-Bencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5



EM (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}N_3$, 315.17;

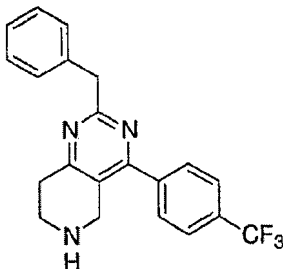
m/z encontrada, 316.4 $[M+H]^+$.

10

1H RMN ($CDCl_3$): 7.43-7.41 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.23 (t, J = 6.1, 2H), 2.96 (t, J = 6.1, 2H), 2.40 (s, 3H).

EJEMPLO 9**2-Bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

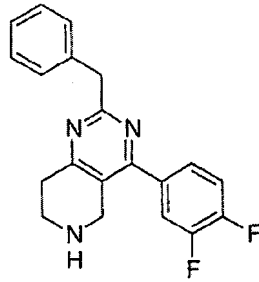
15



20

EJEMPLO 10**2-Bencil-4-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

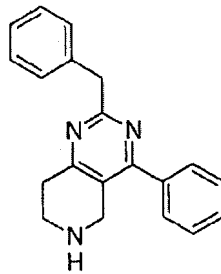
5

**EJEMPLO 11**

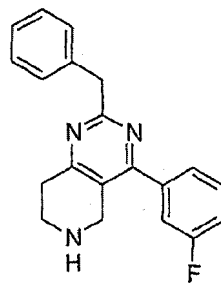
10.

2-Bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

15

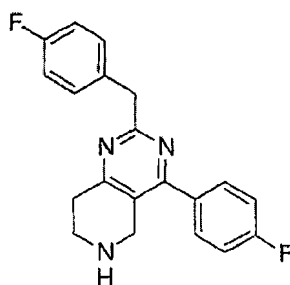
**EJEMPLO 12****2-Bencil-4-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20



EJEMPLO 13**2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5



EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{20}H_{17}F_2N_3$, 337.14;

m/z encontrada, 338.4 $[M+H]^+$.

10

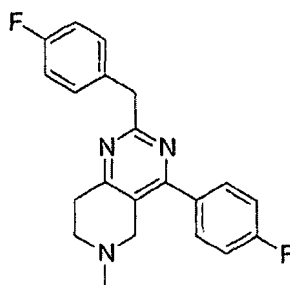
1H RMN ($CDCl_3$): 7.53-7.49 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.97 (t, $J = 6.1$, 2H).

EJEMPLO 14

15

2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

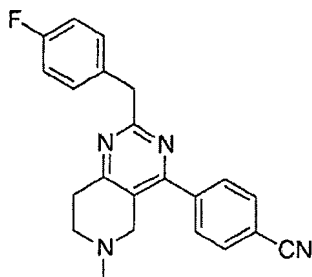
20



EJEMPLO 15

4-[2-(4-Fluoro-bencil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-benzonitrilo

5

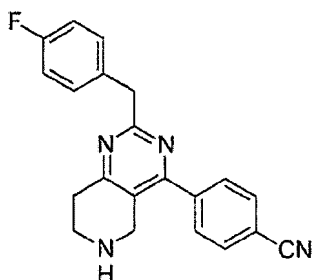


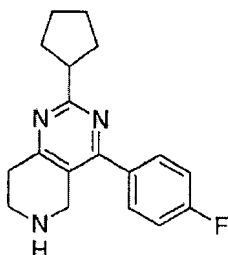
10

EJEMPLO 16

4-[2-(4-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-benzonitrilo

15

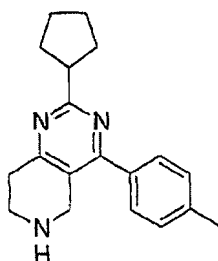


EJEMPLO 17**2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}FN_3$, 297.16;

m/z encontrada, 298.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.55 (dd, $J = 5.4, 8.8$, 2H), 7.15 (t, $J = 8.8$, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.36-3.28 (m, 1 H), 3.26 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.97 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.12-1.64 (m, 8H).

EJEMPLO 18**2-Ciclopentil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

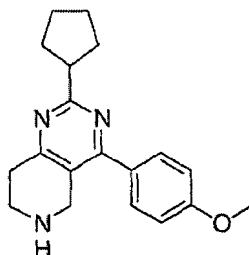
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{19}H_{23}N_3$, 293.19;

m/z encontrada, 294.5 $[M+H]^+$.

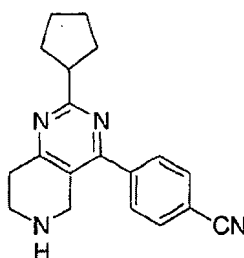
1H RMN ($CDCl_3$): 7.55 (dd, $J = 5.4, 8.8$, 2H), 7.15 (t, $J = 8.8$, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.36-3.27 (m, 1 H), 3.26 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.97 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.12-1.64 (m, 8H).

EJEMPLO 19**2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

**EJEMPLO 20****4-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo**

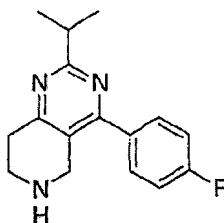
10



15

EJEMPLO 21**Clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20



EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{16}H_{18}FN_3$, 271.15;

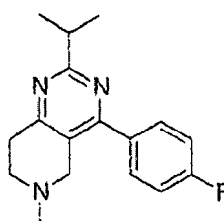
m/z encontrada, 272.4 $[M+H]^+$.

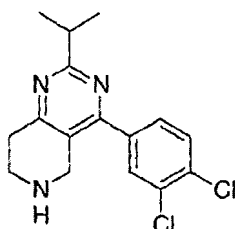
1H RMN (MeOH- d_4): 7.75-7.70 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.47 (s, 2H),

25 3.72-3.68 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9, 6H).

EJEMPLO 22**4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

30

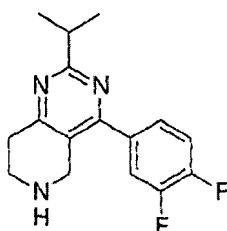


EJEMPLO 23**Clorhidrato de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{16}H_{17}Cl_2N_3$, 321.08;

m/z encontrada, 322.3 $[M+H]^+$.

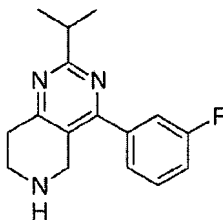
1H RMN (MeOH- d_4): 7.86-7.84 (m, 1 H), 7.77-7.74 (m, 1 H), 7.60-7.57 (m, 1 H), 4.47 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1 H), 1.38 (d, J = 6.9, 6H).

EJEMPLO 24**Clorhidrato de 4-(3,4-difluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{16}H_{17}F_2N_3$, 289.14;

m/z encontrada, 290.4 $[M+H]^+$.

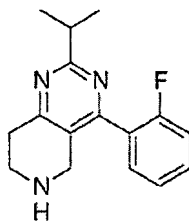
1H RMN (MeOH- d_4): 7.67-7.62 (m, 1 H), 7.54-7.47 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1 H), 1.38 (d, J = 6.9, 6H).

EJEMPLO 25**4-(3-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

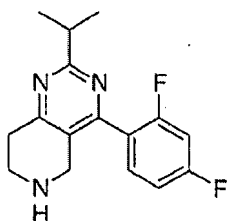
67

EJEMPLO 26**4-(2-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

**EJEMPLO 27****4-(2,4-Difluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

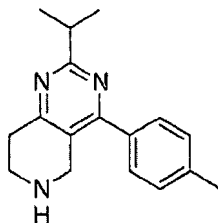
10



15

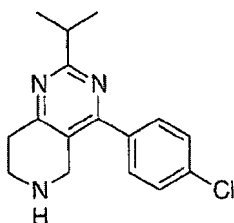
EJEMPLO 28**2-Isopropil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

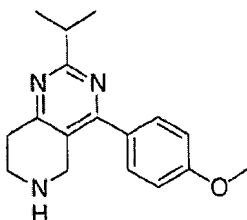


EJEMPLO 29**4-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

**EJEMPLO 30****2-Isopropil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

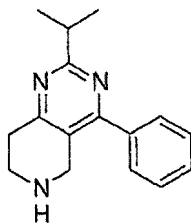
10



15

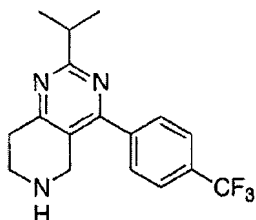
EJEMPLO 31**2-Isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

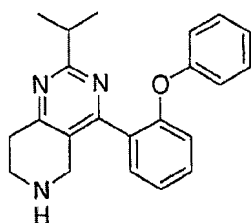


EJEMPLO 32**2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

5

**EJEMPLO 33****2-Isopropil-4-(2-fenoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

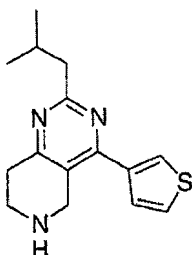
10



15

EJEMPLO 34**2-Isobutil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20



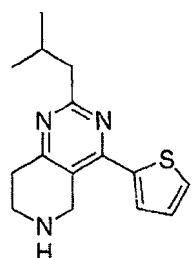
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{15}H_{19}N_3S$, 273.13;

m/z encontrada, 274.1 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.67 (dd, $J = 1.3, 2.9, 1$ H), 7.52 (dd, $J = 1.3, 5.0, 1$ H), 7.40 (dd, $J = 2.9, 5.0, 1$ H), 4.11 (s, 2H), 3.2 (t, $J = 6.1, 2H$), 2.96 (t, $J = 6.1, 2H$),
25 2.80 (d, $J = 7.3, 2H$), 2.35-2.25 (m, 1 H), 0.98 (d, $J = 6.7, 6H$).

EJEMPLO 35**2-Isobutil-4-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

30



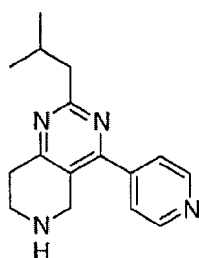
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{15}H_{19}N_3S$, 273.13;

m/z encontrada, 274.1 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.52 (dd, $J = 1.0, 5.1$, 1 H), 7.48 (dd, $J = 1.0, 3.8$, 1 H), 7.16 (dd, $J = 3.8, 5.1$, 1 H), 4.22, (s, 2H), 3.27 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.96 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.78 (d, $J = 7.3$, 2H), 2.36-2.26 (m, 1 H), 0.99 (d, $J = 6.7$, 6H).

EJEMPLO 36

2-Isobutil-4-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



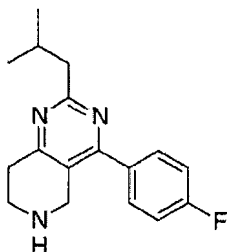
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{16}H_{20}N_4$, 268.17;

m/z encontrada, 269.2 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.75-8.74 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.28 (t, $J = 6.0$, 2H), 3.01 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.83 (d, $J = 7.3$, 2H), 2.34-2.23 (m, 1 H), 0.98 (d, $J = 6.7$, 6H).

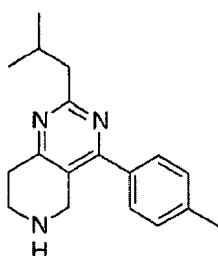
EJEMPLO 37

4-(4-Fluoro-fenil)-2-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



EJEMPLO 38

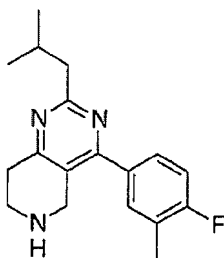
2-Isobutil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



EJEMPLO 39

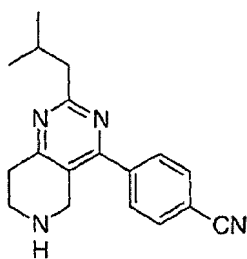
4-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-2-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina

5

**EJEMPLO 40**

4-(2-Isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo

10

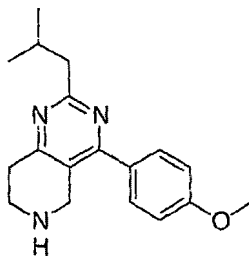


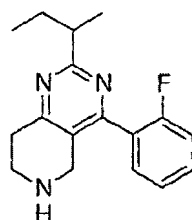
15

EJEMPLO 41

2-Isobutil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

20

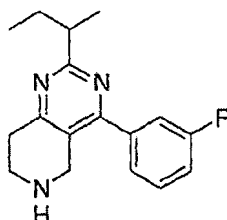


EJEMPLO 42**Clorhidrato de 2-sec-butil-4-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}FN_3$, 285.16;

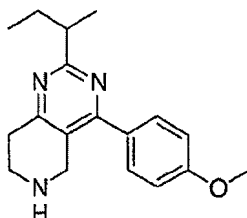
m/z encontrada, 286.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO- d_6): 9.62 (s, 2H), 7.66-7.61 (m, 1 H), 7.51-7.39 (m, 3H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 6.3$, 2H), 2.93 (tq, $J = 6.9$, 7.4, 1 H), 1.86-1.75 (m, 1 H), 1.66-1.55 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 6.9$, 3H), 0.82 (t, $J = 7.4$, 3H).

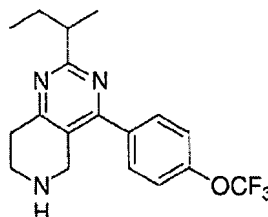
EJEMPLO 43**2-sec-Butil-4-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

EJEMPLO 44**2-sec-Butil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

**EJEMPLO 45****2-sec-Butil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

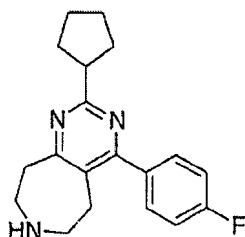
10



Los siguientes ejemplos 46-57 se prepararon como se describe en los
 15 ejemplos 1 y 2, utilizando éster 1-ter-butílico-éster 4-etílico de ácido 5-oxo-azepan-
 1,4-dicarboxílico (J. Het. Chem. 1992, 29(4), 779-786) en lugar de éster 1-ter-butílico-
 éster 3-etílico de ácido 4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico.

EJEMPLO 46**2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d] azepina**

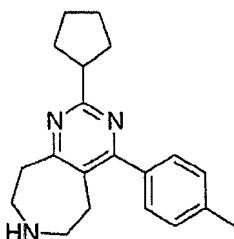
5

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{19}H_{22}FN_3$, 311.18;m/z encontrada, 312.4 $[M+H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$): 7.46 (dd, $J = 5.4, 8.6$, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.7$, 2H),

10 3.32-3.26 (m, 1 H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 4H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H).

EJEMPLO 47**2-Ciclopentil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

15

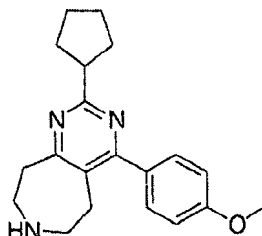
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}N_3$, 307.2;20 m/z encontrada, 308.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.37 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.26 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 1 H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 2.0-1.93 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H).

25

EJEMPLO 48**2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d] azepina**

30

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}N_3O$, 323.2;

m/z encontrada, 324.5 $[M+H]^+$.

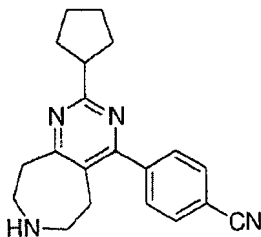
^1H RMN (CDCl_3): 7.44 (d, $J = 8.9$, 2H), 6.98 (d, $J = 8.9$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.26 (m, 1 H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H).

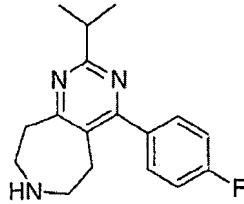
5

EJEMPLO 49

4-(2-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-benzonitrilo

10

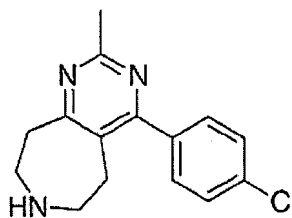


EJEMPLO 50**Clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido [4,5-d]azepina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}FN_3$, 285.16;

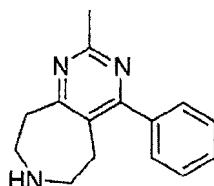
m/z encontrada, 286.2 $[M+H]^+$.

10 1H RMN (MeOH- d_4): 7.76-7.71 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.9, 6H).

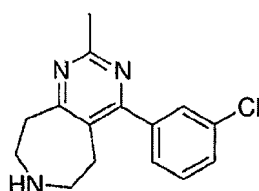
EJEMPLO 51**4-(4-Cloro-fenil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

EJEMPLO 52**2-Metil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

5

**EJEMPLO 53****4-(3-Cloro-fenil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

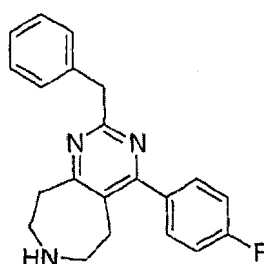
10



15

EJEMPLO 54**2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

20



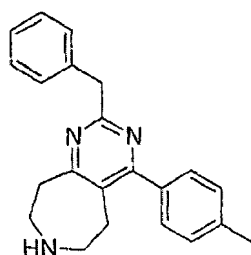
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{20}FN_3$, 333.16;

m/z encontrada, 334.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.44-7.42 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1 H),
 25 7.16-7.13 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.94-2.90 (m,
 4H).

EJEMPLO 55**2-Bencil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

30



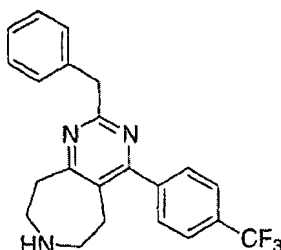
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{22}H_{23}N_3$, 329.19;

m/z encontrada, 330.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 4.25 (s, 2H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

EJEMPLO 56

2-Bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d] azepina



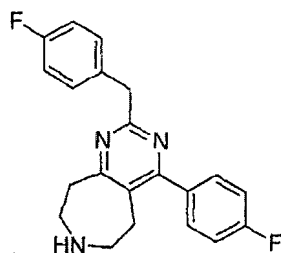
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{22}H_{20}F_3N_3$, 383.16;

m/z encontrada, 384.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.72 (d, J = 8.1, 2H), 7.55 (d, J = 8.0, 2H), 7.43 (d, J = 7.5, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H).

EJEMPLO 57

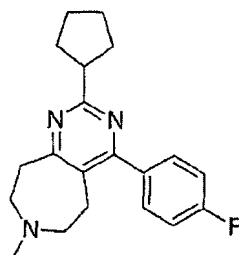
2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d] azepina



EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{19}F_2N_3$, 351.15;

m/z encontrada, 352.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.44-7.41 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 4H).

EJEMPLO 58**2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

5 A una solución de 2-ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (0.035 g, 0.112 mmoles) en MeOH (1 ml) se añadió
10 formaldehído (37% en agua; 0.10 ml) y NaBH(OAc)₃ (0.032 g, 0.151 mmoles). Después de que se juzgó que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con NaOH 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (1-7% de NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂) para dar 0.031 g (87%) del compuesto del
15 título.

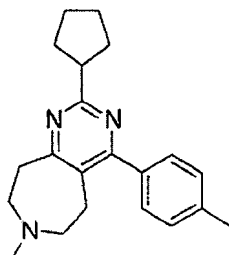
EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₀H₂₄FN₃, 325.20;

m/z encontrada, 326.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃): 7.47 (dd, J = 5.4, 8.8, 2H), 7.15 (t, J = 8.7, 2H), 3.38-3.30 (m, 1 H), 3.20 (dd, J = 4.1, 6.3, 2H), 2.97 (dd, J = 4.2, 5.9, 2H), 2.71-2.70 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H).
20

Los siguientes compuestos en los ejemplos 59-62 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 58, empezando con las azepinas no metiladas correspondientes a partir de los ejemplos anteriores.

25

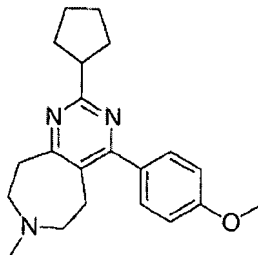
EJEMPLO 59**2-Ciclopentil-7-metil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

30

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}N_3$, 321.22;

m/z encontrada, 322.5 $[M+H]^+$.

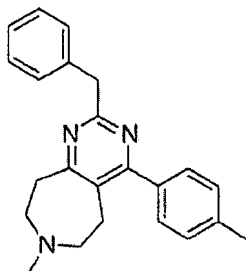
1H RMN ($CDCl_3$): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 1
5 H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.0-2.97 (m, 2H), 2.7-2.68 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.41 (s, 3H),
2.40 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H), 2.0-1.91 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.72-1.61 (m,
2H).

EJEMPLO 60**2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-****d]azepina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}N_3O$, 337.22;

m/z encontrada, 338.5 $[M+H]^+$.

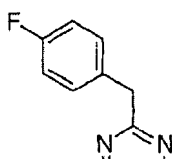
1H RMN ($CDCl_3$): 7.44 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.98 (d, $J = 8.8$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1 H), 3.19 (dd, $J = 4.2$, 6.2, 2H), 3.01 (dd, $J = 4.3$, 5.5, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 2.0-1.91 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H).

EJEMPLO 61**2-Bencil-7-metil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{23}H_{25}N_3$, 343.2;

m/z encontrada, 344.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.43 (d, $J = 7.3$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 1 H), 4.26 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.66-2.65 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

EJEMPLO 62**2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-****d]azepina**

85

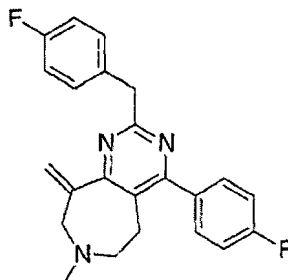
5 EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{22}H_{21}F_2N_3$, 365.17;
m/z encontrada, 366.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.46-7.42 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.0-6.95 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

10

EJEMPLO 63**2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-9-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina**

5

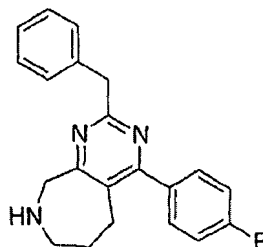


10 A una solución de éster ter-butilico de ácido 2-(4-fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepina-7-carboxílico en ácido fórmico se añadió paraformaldehído (10 equiv.). La mezcla se calentó at 80°C durante 6 hr. La mezcla se diluyó con agua y se basificó a pH ~10 con NaOH 1 M. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (0-5% de NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto deseado. También se obtuvo 2-(4-
15 fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₃H₂₁F₂N₃, 377.17;

m/z encontrada, 378.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃): 7.50-7.46 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 4H), 6.03-6.01 (m, 1 H), 5.47-5.46 (m, 1 H), 4.25 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).
20

EJEMPLO 64**Clorhidrato de 2-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina**

5

Paso A. Éster 1-ter-butílico-éster 4-etílico de ácido 3-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico y éster 1-ter-butílico-éster 3-etílico de ácido oxo-azepan-1,3-dicarboxílico. A una solución a 0°C de éster ter-butílico de ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico (11.3 g, 56.7 mmoles) en Et₂O (170 ml) se añadió BF₃•Et₂O (7.2 ml, 56.7 mmoles) y diazoacetato de etilo (7.2 ml, 68.0 mmoles) gota a gota durante 30 min. Después de 1 hr adicional, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la solución se agitó durante 1 hr, después se extrajo con Et₂O (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (10-30% de EtOAc/hexanos) para dar 5.48 g (34%) de éster 1-ter-butílico-éster 4-etílico de ácido 3-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico. Además, se aislaron 5.25 g (32%) del éster 1-ter-butílico-éster 3-etílico de ácido 4-oxo-azepan-1,3-dicarboxílico más polar

Paso B. 2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina. El compuesto del título se preparó a partir de éster 1-ter-butílico-éster 4-etílico de ácido 3-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico y de conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 1.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₁H₂₀FN₃, 333.16;

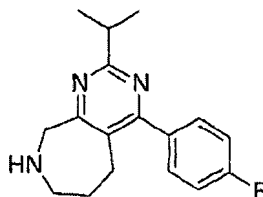
m/z encontrada, 334.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆): 9.81 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 5.5, 8.7, 2H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H).

Los siguientes compuestos en los ejemplos 65-68 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 64.

EJEMPLO 65**Clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-****clazepina**

5

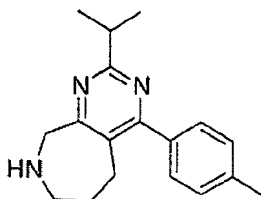
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}FN_3$, 285.16;m/z encontrada, 286.4 $[M+H]^+$.

10

1H RMN ($DMSO-d_6$): 9.77 (s, 2H), 7.57 (dd, $J = 5.5, 8.7$, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 4.49-4.44 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1 H), 2.99-2.97 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.9$, 6H).

EJEMPLO 66**Clorhidrato de 2-isopropil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina**

5



EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{18}H_{23}N_3$, 281.19;

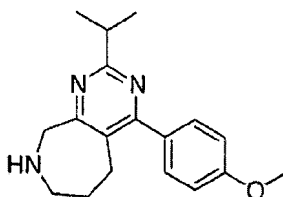
m/z encontrada, 282.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($DMSO-d_6$): 9.80 (s, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1 H), 3.90-2.98 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.9$, 6H).

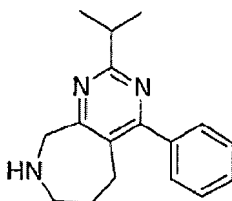
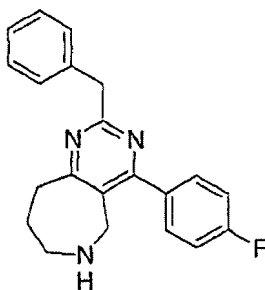
10

EJEMPLO 67**2-Isopropil-4-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina**

15



20

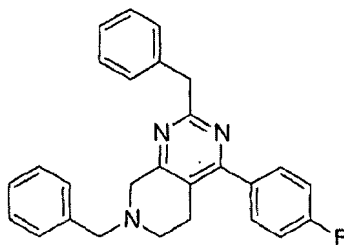
EJEMPLO 68**2-Isopropil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepina****EJEMPLO 69****Clorhidrato de 2-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,6-triaza-benzociclohepteno**

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 64 usando éster 1-ter-butílico-éster 3-etílico de ácido 4-oxo-azepan-1,3-dicarboxílico.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{20}FN_3$, 333.16;

m/z encontrada, 334.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO- d_6): 9.59 (s, 2H), 7.66 (dd, $J = 5.5, 8.8$, 2H), 7.42-7.27 (m, 6H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 4.29-4.26 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H).

EJEMPLO 70**Clorhidrato de 2,7-dibencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1, pasos A-C, usando clorhidrato de éster etílico de ácido 1-bencil-3-oxo-piperidin-4-

carboxílico. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía de SiO_2 (NH_3 2 M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3$, 409.2;

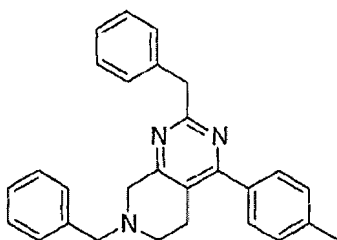
m/z encontrada, 410.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$): 7.74-7.70 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.36-7.18 (m, 7H), 4.59 (s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 4.29 (s, 2H).

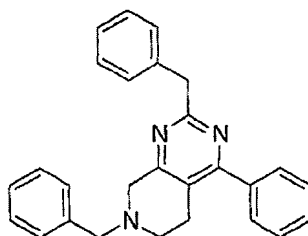
Los compuestos en los ejemplos 71-75 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 70.

EJEMPLO 71**2,7-Dibencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

5

**EJEMPLO 72****2,7-Dibencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

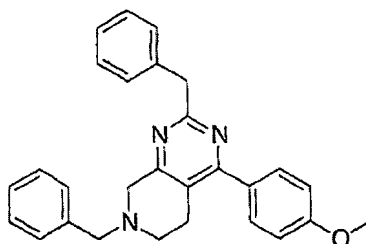
10

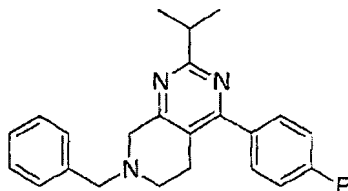
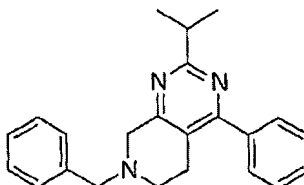
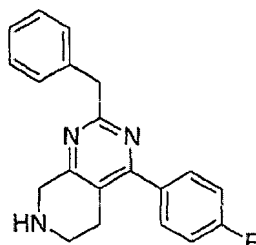


15

EJEMPLO 73**2,7-Dibencil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

20



EJEMPLO 74**7-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina****EJEMPLO 75****7-Bencil-2-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina****EJEMPLO 76****Clorhidrato de 2-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina**

A una solución de clorhidrato de 2,7-dibencil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina en EtOH se añadió Pd/C al 10% (1 equiv) seguido por 1,4-ciclohexadieno (5 equiv). La mezcla se calentó a 85°C durante 5 hr, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con resina Dowex 550A. Después de 1 hr, la resina se removió por filtración y el filtrado se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₀H₁₈FN₃, 319.15;

m/z encontrada, 320.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄): 7.70-7.67 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 1 H), 4.42 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.48 (t, J = 6.1, 2H), 3.09 (t, J =

6.1, 2H).

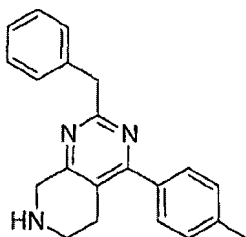
Los compuestos en los ejemplos 77-81 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 76.

5

EJEMPLO 77

Clorhidrato de 2-bencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina

10



EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}N_3$, 315.17;

m/z encontrada, 316.4 $[MH-H]^+$.

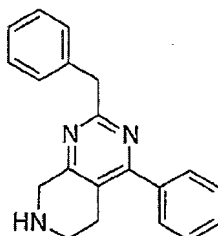
1H RMN (MeOH- d_4): 7.55-7.54 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.48 (t, J = 6.1, 2H), 3.12 (t, J = 6.1, 2H), 2.44 (s, 3H).

15

EJEMPLO 78

2-Bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-c]pirimidina

20

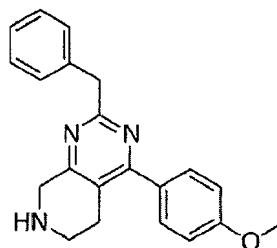


EJEMPLO 79

25

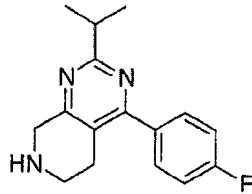
2-Bencil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina

30



EJEMPLO 80**Clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

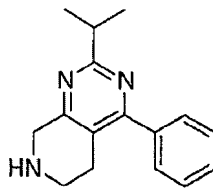
5

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₆H₁₈FN₃, 271.15;m/z encontrada, 272.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄): 7.74-7.72 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 4.48 (s, 2H),
 10 3.51 (t, J = 6.0, 2H), 3.26-3.20 (m, 1 H), 3.12 (t, J = 6.0, 2H), 1.37 (d, J = 7.2, 6H).

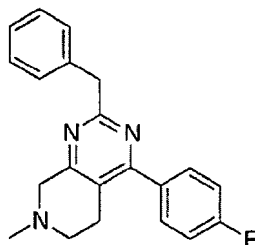
EJEMPLO 81**2-Isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

15



Los compuestos en los ejemplos 82-85 se prepararon usando métodos
 similares a aquellos descritos en el ejemplo 58.

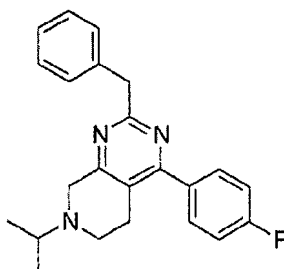
20

EJEMPLO 82**Clorhidrato de 2-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{20}FN_3$, 333.16;

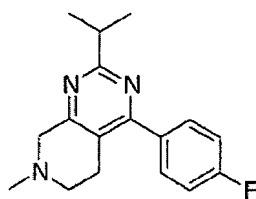
m/z encontrada, 334.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOH- d_4): 7.70-7.68 (m, 2H), 7.36-7.17 (m, 7H), 4.70-4.60 (m, 1 H), 4.45-4.35 (m, 1 H), 4.25 (s, 2H), 3.76 (br s, 1 H), 3.11-3.01 (m, 4H).

EJEMPLO 83**2-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina**

EJEMPLO 84**Clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

5



EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}FN_3$, 285.16;

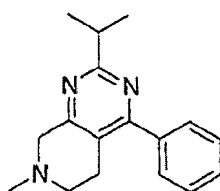
m/z encontrada, 286.3 $[M+H]^+$.

10

1H RMN (MeOH- d_4): 7.74-7.71 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1 H), 4.49-4.37 (m, 1 H), 3.79 (br s, 1 H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1 H), 3.13 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 1 H), 1.35 (d, J = 6.6, 6H).

EJEMPLO 85

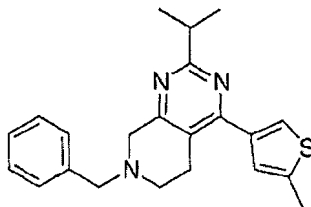
15

2-Isopropil-7-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina

20

EJEMPLO 86**Clorhidrato de 7-bencil-2-isopropil-4-(5-metil-tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

5



10

Paso A. 4-(7-Bencil-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbaldehído. El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, pasos A-C.

15

Paso B. 7-Bencil-2-isopropil-4-(5-metil-tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina. A una solución del producto del paso A (0.230 g) en etilenglicol se añadió hidrazina hidratada (0.1 ml). La mezcla se calentó a 200°C durante 1 hr, después se añadió KOH (0.150 g) y el calentamiento se continuó durante 6 hr. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a 0.210 g de sólido amarillo pálido.

20

La cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc/hexanos) dio 0.146 g del compuesto del título.

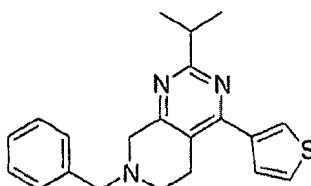
EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₂H₂₅N₃S, 363.18; encontrada m/z 364.4 [M+H]⁺.

25

¹H RMN (MeOH-d₄): 7.85-7.84 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.37-7.36 (m, 1 H), 4.60 (br s, 2H), 4.44 (br s, 2H), 3.46-3.32 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1 H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (d, J = 7.2, 6H).

EJEMPLO 87**Clorhidrato de 7-bencil-2-isopropil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

30



El compuesto del título se preparó de conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 86.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{23}N_3S$, 349.16;

5 m/z encontrada, 350.4 $[M+H]^+$.

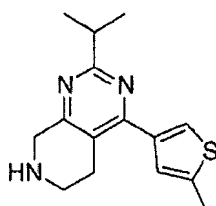
1H RMN ($MeOH-d_4$): 8.29-8.28 (m, 1 H), 7.72-7.69 (m, 4H), 7.56-7.55 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.89 (br s, 1 H), 3.57-3.32 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.6, 6H).

10

EJEMPLO 88

Clorhidrato de 2-isopropil-4-(5-metil-tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina

15



20

Una solución de clorhidrato de 2-isopropil-4-(5-metil-tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (0.133 g) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se trató con cloroformiato de 1-cloroetilo (0.105 ml). La mezcla se calentó a 95°C durante 16 hr, se concentró, se disolvió en MeOH, y se calentó a 50°C durante 2 hr adicionales.

La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2).

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{15}H_{19}N_3S$, 273.13;

m/z encontrada, 274.3 $[M+H]^+$.

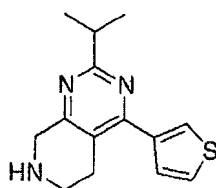
25

1H RMN ($MeOH-d_4$): 7.81-7.80 (m, 1 H), 7.36-7.35 (m, 1 H), 4.42 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.0, 2H), 3.25 (t, J = 6.0, 2H), 3.19 (m, 1 H), 2.55 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.2, 6H).

EJEMPLO 89

30

Clorhidrato de 2-isopropil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina



100

El compuesto del título se preparó de conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 88.

5 EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{14}H_{17}N_3S$, 259.11;

m/z encontrada, 260.3 $[M+H]^+$.

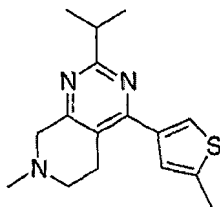
1H RMN (MeOH- d_4): 8.16-8.15 (m, 1 H), 7.70-7.65 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.0, 2H), 3.31-3.23 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.2, 6H).

Los siguientes ejemplos 90-91 se prepararon usando métodos
10 similares a aquellos descritos en el ejemplo 58.

EJEMPLO 90

Clorhidrato de 2-isopropil-7-metil-4-(5-metil-tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro- pirido[3,4-d]pirimidina

15

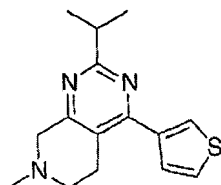


EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{16}H_{21}N_3S$, 287.15;

20 m/z encontrada, 288.3 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOH- d_4): 7.79 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.65-4.54 (m, 1 H), 4.45-4.35 (m, 1 H), 3.83 (br s, 1 H), 3.41 (br s, 1 H), 3.27 (br s, 1 H), 3.20-3.13 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (d, J = 7.2, 6H).

25

EJEMPLO 91**Clorhidrato de 2-isopropil-7-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{15}H_{19}N_3S$, 273.13;

m/z encontrada, 274.3 $[M+H]^+$.

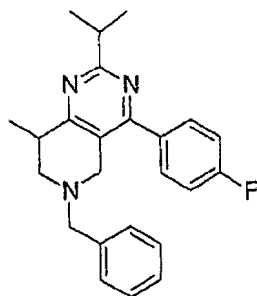
1H RMN ($MeOH-d_4$): 8.27 (t, $J = 1.8$, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.8$, 2H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.63-4.49 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$, 6H).

Los siguientes compuestos en los ejemplos 92-99 se prepararon usando los métodos de manera similar a aquellos descritos para el ejemplo 70 utilizando éster etílico de ácido 1-bencil-5-metil-4-oxo-piperidin-3-carboxílico en lugar de clorhidrato de éster etílico de ácido 1-bencil-3-oxo-piperidin-4-carboxílico.

EJEMPLO 92

6-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

5

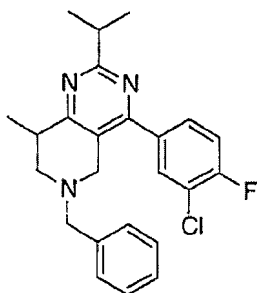


10

EJEMPLO 93

6-Bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

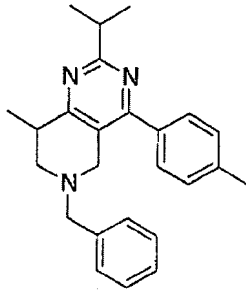
15



EJEMPLO 94

6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina

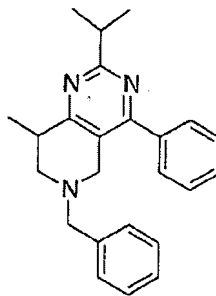
5

**EJEMPLO 95**

10

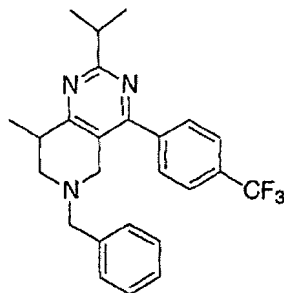
6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina

15



EJEMPLO 96

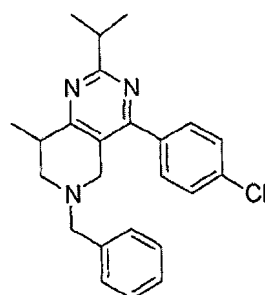
6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



10

EJEMPLO 97

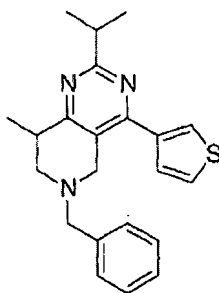
6-Bencil-4-(4-cloro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



EJEMPLO 98

**6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]
pirimidina**

5

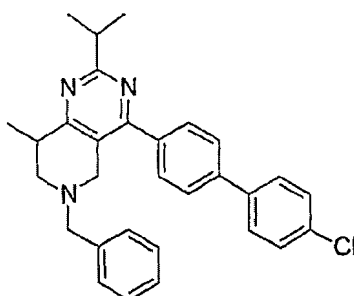


10

EJEMPLO 99

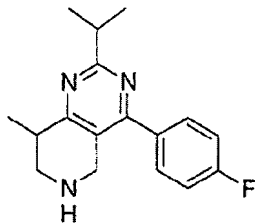
**6-Bencil-4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-
d]pirimidina**

15



Los siguientes compuestos en los ejemplos 100-105 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 76.

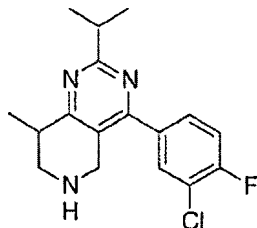
20

EJEMPLO 100**Clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}FN_3$, 285.16;

m/z encontrada, 286.4 $[M+H]^+$.

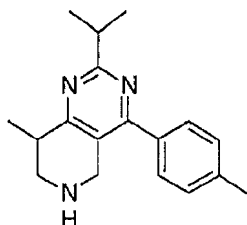
1H RMN (MeOH- d_4): 7.69-7.66 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 1 H), 4.32-4.29 (m, 1 H), 3.81-3.78 (m, 1 H), 3.45-3.38 (m, 1 H), 3.36-3.30 (m, 1 H), 3.26-3.24 (m, 1 H), 1.55 (d, J = 7.2, 3H), 1.37 (d, J = 6.6, 6H).

EJEMPLO 101**Clorhidrato de 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}ClFN_3$, 319.13;

m/z encontrada, 320.3 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOH- d_4): 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.60-7.58 (m, 1 H), 7.46-7.44 (m, 1 H), 4.56-4.54 (m, 1 H), 4.32-4.29 (m, 1 H), 3.80-3.77 (m, 1 H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 1 H), 1.54 (d, J = 7.2, 3H), 1.36 (d, J = 7.2, 6H).

EJEMPLO 102**Clorhidrato de 2-isopropil-8-metil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

107

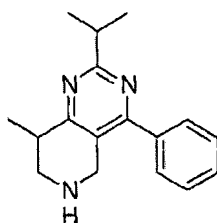
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{18}H_{23}N_3$, 281.19;

m/z encontrada, 282.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOH- d_4): 7.57-7.56 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 1 H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$, 6H).

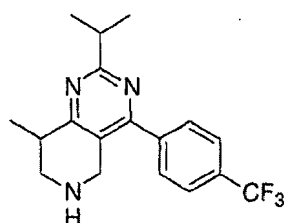
EJEMPLO 103

2-Isopropil-8-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



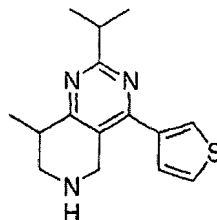
EJEMPLO 104

2-Isopropil-8-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



EJEMPLO 105

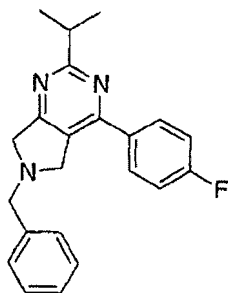
2-Isopropil-8-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



EJEMPLO 106

Clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]**pirimidina**

5

**Paso A. 6-Bencil-2-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-ol.**

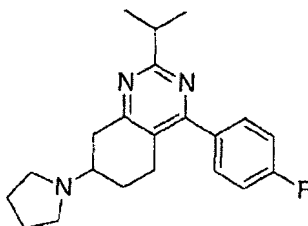
A una solución de clorhidrato de éster etílico de ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (patente de E.U.A. No. 3,312,716; 0.568 g, 2.30 mmoles) en ter-BuOH se
 10 añadió clorhidrato de isobutiramidina (0.282 g, 2.30 mmoles) y KOtBu (0.516 g, 4.6 mmoles). Después de calentar durante 6 hr a 100°C, la reacción se enfrió a t.a., se concentró, se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa orgánica se desechó. La capa acuosa se ajustó a pH 7 y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas después se
 15 secaron y se concentraron para dar 0.145 g (23%) del compuesto del título de sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

Pasos B y C. El compuesto del título se preparó de conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 1, pasos B y C.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₂H₂₂FN₃, 347.18;
 20 m/z encontrada, 348.3 [M+H]⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄): 7.99-7.96 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 2H), 5.09 (br s, 2H), 4.71 (br s, 4H), 3.31-3.25 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.2, 6H).

25

EJEMPLO 107**4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina****Paso A. Ester etílico de ácido 4-etoxi-2-oxo-ciclohex-3-enecarboxílico.**

A una solución a -78°C de LDA (192 mmoles) en THF (200 ml) se añadió 3-etoxi-ciclohex-2-enona (23 ml) gota a gota. Después de agitar durante 1 hr a -78°C , cianoformiato de etilo (16 ml) se añadió. La mezcla se agitó a -78°C durante 4 hr y después se calentó a t.a. y se agitó durante 1 hr. La mezcla se concentró, se diluyó con NH_4Cl acuoso (300 ml), y se vació en agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración por succión y se lavaron con hexanos seguido por agua, después se secaron y se concentraron para proveer 17.1 g de un sólido café.

CCD (SiO_2 , 33% de EtOAc/hexanos): $R_f = 0.43$.

Paso B. Ester etílico de ácido 7-oxo-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-

carboxílico. A una solución del producto del paso A (25.4 g resultantes a partir de reacciones iterativas) en tolueno (500 ml) se añadió etilenglicol (8.5 ml) y *p*-TsOH (1.9 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 hr en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla después se enfrió y se concentró. La cromatografía sobre SiO_2 (0 a 15% de EtOAc/hexanos) dio 7.76 g del compuesto deseado.

CCD (SiO_2 , 25% de EtOAc/hexanos): $R_f = 0.42$.

Paso C. 2-Isopropil-7-(2-[1,3]dioxolano)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-4-

ol. El compuesto del título se preparó de conformidad con el método descrito en el ejemplo 1, paso A.

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 250.13;

m/z encontrada, 251.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso D. Ester 2-isopropil-7-(2-[1,3]dioxolano)-5,6,7,8-tetrahidro-

quinazolin-4-ílico de ácido trifluoro-metansulfónico. El compuesto del título se preparó de conformidad con el método descrito en el ejemplo 1, paso B.

CCD (SiO_2 , 25% de EtOAc/hexanos): $R_f = 0.46$.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{14}H_{17}F_3N_2O_5S$, 382.08;

m/z encontrada, 383.2 $[M+H]^+$.

Paso E. 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-(2-[1,3]dioxolano)-5,6,7,8-

tetrahidro-quinazolina. El compuesto del título se preparó de conformidad con el

5 método descrito en el ejemplo 1, paso C.

CCD (SiO_2 , 25% de EtOAc/hexanos): $R_f = 0.40$.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{19}H_{21}FN_2O_2$, 328.16;

m/z encontrada, 329.3 $[M+H]^+$.

Paso F. 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,8-dihidro-6H-quinazolin-7-ona.

10 A una solución del producto del paso E (1.15 g) en THF (70 ml) se añadió HCl 1 M (6 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 10 hr, se enfrió a t.a., y se vació en 350 ml de agua. La mezcla acuosa se basificó a pH ~9 con NaOH 1 M, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó y se concentró para dar 0.98 g del compuesto deseado, que se usó en el siguiente paso sin purificación.

15 EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{17}FN_2O$, 284.13;

m/z encontrada, 285.3 $[M+H]^+$.

Paso G. 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-

quinazolina. A una solución del producto del paso F (0.128 g) en MeOH (4 ml) se añadió verde de bromocresol (0.003 g), pirrolidina (0.06 ml), y $NaBH_3CN$ (0.20 g). A

20 esta mezcla se añadió HCl 1 M en MeOH hasta que se observó un cambio de color persistente a amarillo. Después de 30 min, la mezcla se extinguió con NaOH 1 M y se vació en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó y se concentró. La cromatografía sobre SiO_2 (0 a 5% de NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2) dio 0.015 g del compuesto deseado.

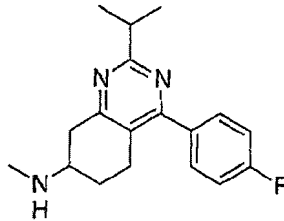
25 EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}FN_3$, 339.21;

m/z encontrada, 340.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.59-7.54 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.0-2.93 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 4H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H).

30

MM

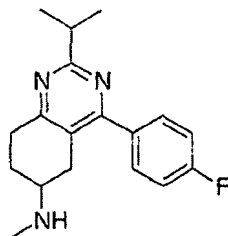
EJEMPLO 108**Clorhidrato de [4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-il]-metil-amina**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el método descrito para el ejemplo 107.

10 EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}FN_3$, 299.18;

m/z encontrada, 300.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOH- d_4): 7.80-7.72 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 15 6H).

EJEMPLO 109**Clorhidrato de [4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-6-il]-metil-amina**

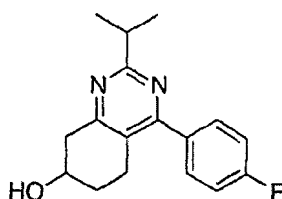
El compuesto del título se preparó de conformidad con los métodos descritos para el ejemplo 107, usando 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona.

25 EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}FN_3$, 299.18;

m/z encontrada, 300.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOH- d_4): 7.87-7.82 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.41-3.24 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.21-30 2.11 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.9, 3H), 1.44 (d, J = 6.9, 3H).

172

EJEMPLO 110**4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-ol**

5

A una solución de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,8-dihidro-6H-quinazolin-7-ona (0.126 g) en EtOH (3 ml) se añadió NaBH₄ (0.053 g). Después de 16 hr, la mezcla se trató con NaOH 1 M (5 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, después se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (10 a 35% de EtOAc/hexanos) dio 0.98 g del compuesto del título.

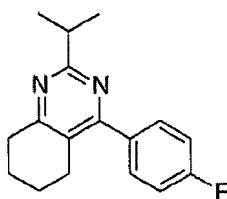
10

CCD (SiO₂, 50% de EtOAc/hexanos): R_f = 0.18.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₇H₁₉FN₂O, 286.15;

15

m/z encontrada, 287.3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 111**4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina**

20

El compuesto del título se obtuvo como un producto menor a partir de la hidrogenación de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,8-dihidro-6H-quinazolin-7-ona con Pd/C al 10% en presencia de pirrolidina.

25

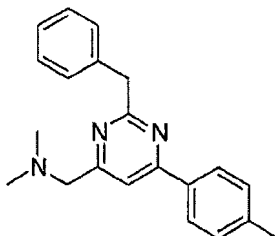
EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₇H₁₉FN₂, 270.15;

m/z encontrada, 271.3 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃): 7.59-7.55 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.9, 6H).

30

113

EJEMPLO 112**(2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-ilmetil)-dimetil-amina**

5

10

15

20

25

30

Paso A. 2-Bencil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-6-p-tolil-pirimidina. A

una solución de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.285 g, 0.41 mmoles) y CuI en THF (50 ml) (0.148 g, 0.777 mmoles) se añadió Et_3N (1.5 ml, 11.0 mmoles), cloruro de *p*-toluilo (1.3 ml, 10.0 mmoles) y tetrahidro-2-(2-propinilo)-2H-pirano (1.4 ml, 10.0 mmoles). Después de agitar durante 2.5 hr, una solución de clorhidrato de 2-fenilacetamida (2.0 g, 11.7 mmoles) en THF/MeOH (1:1, 10 ml) se añadió seguido por MeOH adicional (5 ml) y Na_2CO_3 (3.2 g, 30.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 hr, se enfrió a t.a., se diluyó con Et_2O y se filtró a través de una almohadilla pequeña de tierra diatomácea. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de SiO_2 (10-45% de EtOAc/hexanos) para dar 2.0 g (53%) del compuesto del título.

^1H RMN (CDCl_3): 8.02-8.00 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 14.7$, 1H), 4.77 (t, $J = 3.5$, 1 H), 4.62 (d, $J = 15.1$, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.91-3.86 (m, 1 H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 3H).

Paso B. (2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-il)-metanol. A una solución del

producto del paso A (2.0 g, 5.3 g) en MeOH (30 ml.) se añadió *p*-TsOH $\cdot$ H $_2$ O. Después de 18 hr, la reacción se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 1.53 g (99%) del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, 290.14;

m/z encontrada, 291.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.00-7.98 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.74 (d, $J = 4.8$, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 5.1$, 1H), 2.42 (s, 3H).

Paso C. (2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-ilmetil)-dimetil-amina. A una

114

solución del producto del paso B (0.102 g, 0.35 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió peryodinano Dess-Martin (0.228, 0.53 mmoles). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se filtraron a través de un tapón
 5 pequeño de SiO_2 (25% de EtOAc en hexanos). El filtrado se concentró para dar 2-bencil-6-p-tolil-pirimidina-4-carbaldehído (0.55 g, 54%). A una solución de este aldehído en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió dimetilamina (2 M en THF; 0.15 ml, 0.30 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.058 mg, 0.27 mmoles). Después de 15 hr, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2
 10 (1X). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO_2 (1-7% de NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 0.050 g (79%) del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3$, 317.19;

m/z encontrada, 318.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

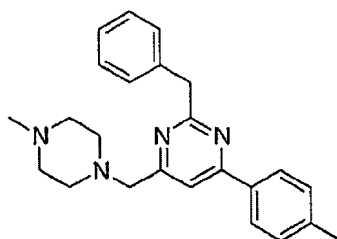
15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.02 (d, J = 8.2, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.5, 2H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).

Los compuestos en los ejemplos 113-114 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 112, con los cambios de
 20 sustituyente apropiados.

EJEMPLO 113

2-Bencil-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-6-p-tolil-pirimidina

25



EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4$, 372.23;

m/z encontrada, 373.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 ^1H RMN (CDCl_3): 8.02-7.99 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.58-2.50 (m, 8H),

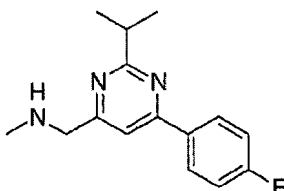
MS

2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

EJEMPLO 114

[6-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-pirimidin-4-ilmetil]-metil-amina

5



10 Ester ter-butilico de ácido prop-2-inil-carbámico se convirtió a éster ter-butílico de ácido [6-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-pirimidin-4-ilmetil]-metil-carbámico usando métodos descritos en el ejemplo 112, paso A. Este éster se desprotegió de conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 1, paso D, para proveer el compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{15}H_{18}FN_3$, 259.15;

15 m/z encontrada, 260.3 $[M+H]^+$.

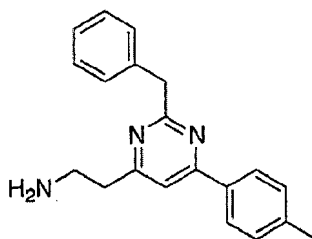
1H RMN (DMSO- d_6): 9.45 (s, 2H); 8.31-8.28 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 4.35 (t, $J = 6.0$, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 5.4$, 3H), 1.37 (d, $J = 6.9$, 6H).

20

EJEMPLO 115

2-(2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-il)-etilamina

25



Paso A y B. 2-(2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-il)-etanol. El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-butiloxi)tetrahydro-2H-pirano usando los métodos descritos en el ejemplo 112, pasos A y B.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}N_2O$, 304.16;

30 m/z encontrada, 305.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.42-7.42 (m, 2H), 7.34-7.29

116

(m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.3, 2H), 2.97 (t, J = 5.3, 2H), 2.42 (s, 3H).

Paso C. 4-(2-Azido-etil)-2-bencil-6-p-tolil-pirimidina. A una solución a 0°C del producto del paso B (0.150 g, 0.493 mmoles) en THF (2.5 ml) se añadió MsCl (0.042 ml, 0.54 mmoles) seguido por Et₃N (0.76 ml, 0.54 mmoles). Después de 1 hr, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar éster 2-(2-bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-il)-etílico de ácido metansulfónico (0.185 g). A una solución de este mesilato (0.120 g, 0.32 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió azida de sodio (0.105 g, 1.6 mmoles). El matraz se calentó a 40°C durante 10 hr, después se enfrió a t.a., se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (5-15% de EtOAc/hexanos) para dar 0.080 g (76%) del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₀H₁₉N₅, 329.16;
m/z encontrada, 330.4 [M+H]⁺.
¹H RMN (CDCl₃): 7.98 (d, J = 8.2, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.8, 2H), 3.02 (t, J = 6.8, 2H), 2.42 (s, 3H).

Paso D. A una solución del producto del paso C (0.066 g, 0.2 mmoles) en THF (2 ml) se añadió PPh₃ (0.059 g, 2.2 mmoles). Después de 18 hr, se añadió agua (0.10 ml) y la mezcla se agitó durante 48 hr. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (5-15% de EtOAc/hexanos) para dar 0.060 g (99%) del compuesto del título.

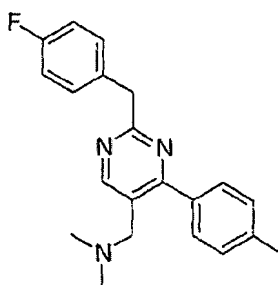
EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₀H₂₁N₃, 303.17;
m/z encontrada, 304.4 [M+H]⁺.
¹H RMN (CDCl₃): 7.98-7.96 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.13 (t, J = 6.5, 2H), 2.91 (t, J = 6.5, 2H), 2.42 (s, 3H).

EJEMPLO 116

117

[2-(4-Fluoro-bencil)-4-p-tolil-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina

5



10

Paso A. Ester etílico de ácido 2-(4-fluoro-bencil)-4-p-tolil-pirimidin-5-carboxílico. A una solución de éster etílico de ácido 3-dimetilamino-2-(4-metilbenzoil)-acrílico (Tetrahedron, 2002, 58, 8581-8589; 0.567 g, 2.15 mmoles) en EtOH (10 ml) se añadió clorhidrato de 2-(4-fluoro-fenil)-acetamidina (0.405 g, 2.15 mmoles) y Et₃N (0.90 ml, 6.5 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 hr, y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (5-20% de EtOAc/hexanos) para dar 0.560 g (74%) del compuesto del título.

15

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₁H₁₉FN₂O₂, 350.14;

m/z encontrada, 351.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃): 8.97 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.27-7.26 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1, 3H).

20

Paso B. [2-(4-Fluoro-bencil)-4-p-tolil-pirimidin-5-il]-metanol. A una solución a 0°C del producto del paso A (0.606 g, 1.73 mmoles) en THF (8 ml) se añadió DIBAL-H (1.5 M en tolueno; 2.5 ml, 3.8 mmoles). La mezcla se dejó calentar a t.a., y se agitó durante 18 hr. La mezcla se diluyó con tartrato de sodio-potasio acuoso al 20% y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (40-60% de EtOAc/hexanos) para dar 0.330 g (62%) del compuesto del título.

25

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₉H₁₇FN₂O, 308.13;

m/z encontrada, 309.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃): 8.77 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

30

Paso C. El compuesto del título se preparó usando los métodos

descritos en el ejemplo 112, paso C.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}FN_3$, 335.18;

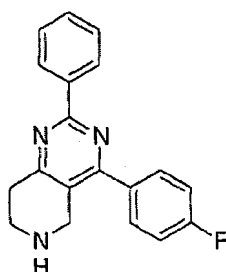
m/z encontrada, 336.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.67 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 8.1, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H),
 5 7.29 (d, J = 7.9, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22
 (s, 6H).

EJEMPLO 117

4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

10



15

El compuesto del título se preparó como se describió en los ejemplos anteriores.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{19}H_{16}FN_3$, 305.35;

m/z encontrada, 306.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.48-8.46 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 5.4, 8.7, 2H), 7.49-
 20 7.45 (m, 3H), 7.21-7.17, (m, J = 8.7, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.31 (t, J = 6.1, 2H), 3.08 (t, J =
 6.1, 2H).

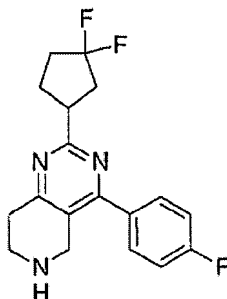
Los siguientes ejemplos 118-163 se pueden preparar de conformidad con los métodos descritos en los ejemplos anteriores.

25

119

EJEMPLO 118**2-(3,3-Difluoro-ciclopentil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

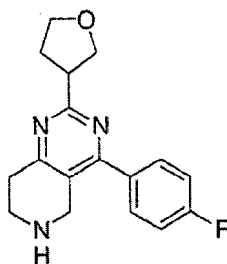
5



10

EJEMPLO 119**4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahydro-furan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

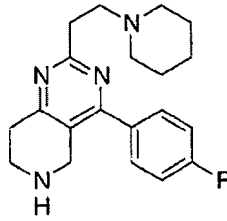
15



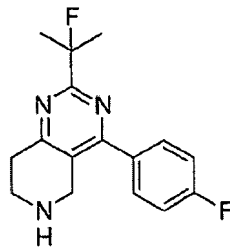
120

EJEMPLO 120**4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-piperidin-1-il-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

5

**EJEMPLO 121****2-(1-Fluoro-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]**

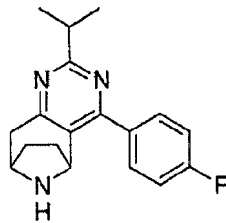
10

pirimidina

15

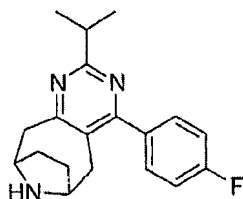
EJEMPLO 122**3-(4-Fluoro-fenil)-5-isopropil-4,6,12-triaza-triciclo[7.2.1.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trieno**

20



EJEMPLO 123**7-(4-Fluoro-fenil)-5-isopropil-4,6,13-triaza-triciclo[8.2.1.0^{3,8}]trideca-3,5,7-trieno**

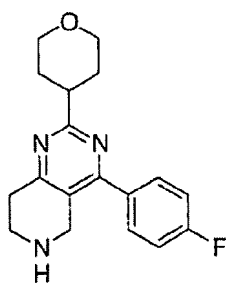
5

**EJEMPLO 124****4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]**

10

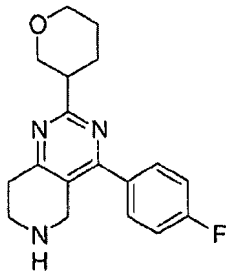
pirimidina

15



EJEMPLO 125**4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahidro-piran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

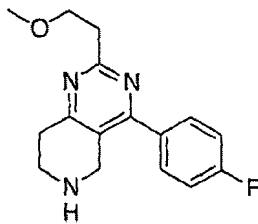
5



10

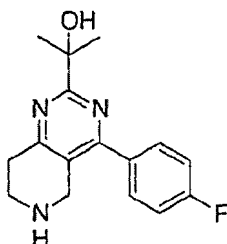
EJEMPLO 126**4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

15

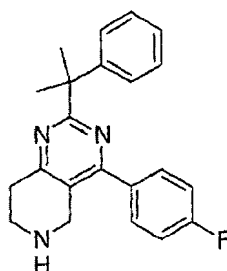


EJEMPLO 127**2-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-propan-2-ol**

5

**EJEMPLO 128****4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

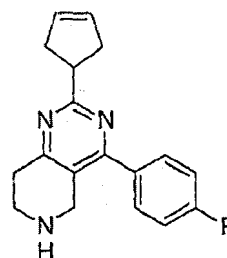
10



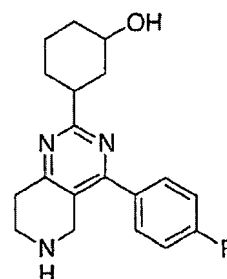
15

EJEMPLO 129**2-Ciclopent-3-enil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

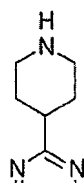
20

**EJEMPLO 130****3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexanol**

25

**EJEMPLO 131**

30

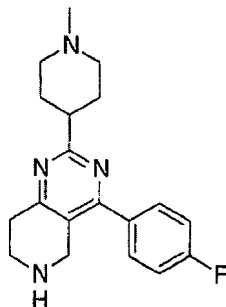
4-(4-Fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

124

5

EJEMPLO 132

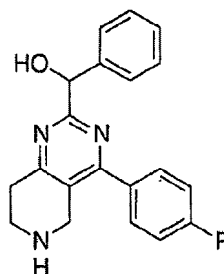
**4-(4-Fluorofenil)-2-(1-metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]
pirimidina**



10

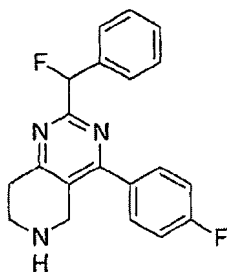
EJEMPLO 133

[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-fenil-metanol

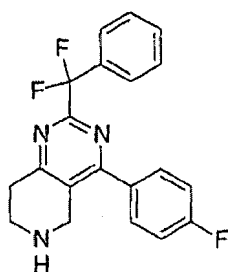


EJEMPLO 134**4-(4-Fluorofenil)-2-(fluoro-fenil-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

5

**EJEMPLO 135****2-(Difluoro-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

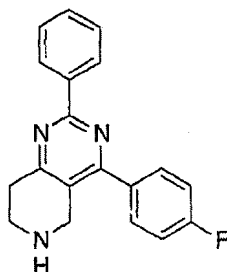
10



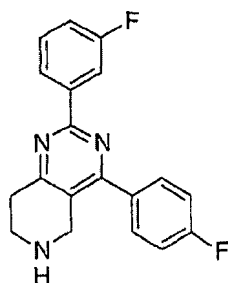
15

EJEMPLO 136**4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

**EJEMPLO 137****4-(4-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

25

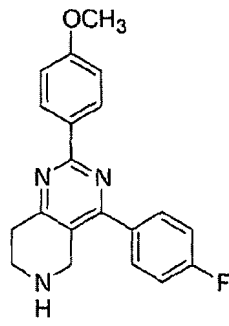


30

EJEMPLO 138**4-(4-Fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

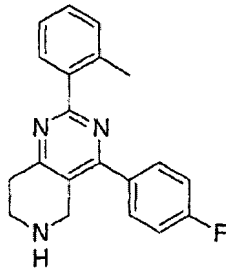
MA

5



EJEMPLO 139**4-(4-Fluoro-fenil)-2-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

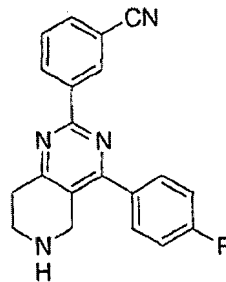
5

**EJEMPLO 140**

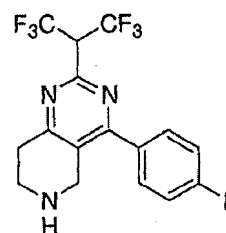
10

3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-benzonitrilo

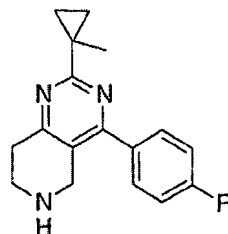
15

**EJEMPLO 141****4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

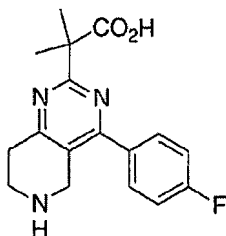
**EJEMPLO 142****4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-ciclopropil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

25

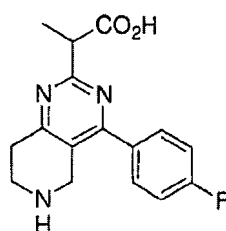


30

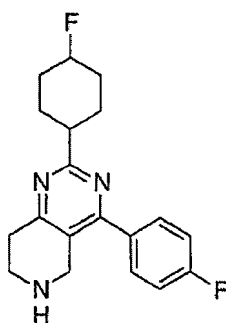
EJEMPLO 143**Acido 2-[4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-**

propiónico

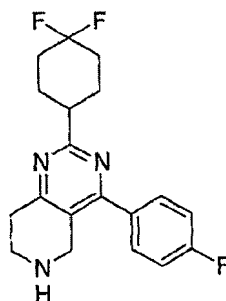
5

EJEMPLO 144Acido 2-[4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-propiónico

10

EJEMPLO 14515 2-(4-Fluoro-ciclohexil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina

20

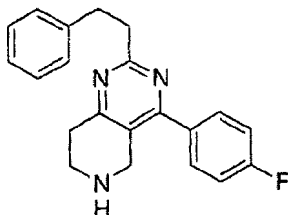
EJEMPLO 1462-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

25

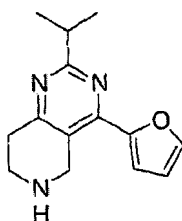
30

EJEMPLO 147**4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenetil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

**EJEMPLO 148****4-Furan-2-il-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

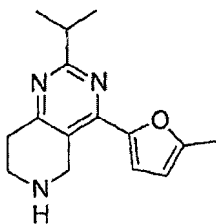
10



15

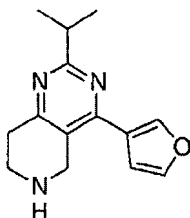
EJEMPLO 149**2-Isopropil-4-(5-metil-furan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

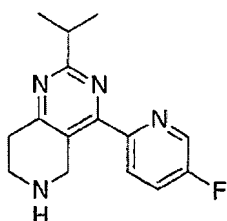


EJEMPLO 150**4-Furan-3-il-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

**EJEMPLO 151****4-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

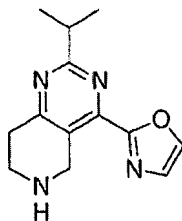
10



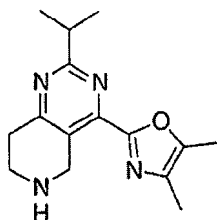
15

EJEMPLO 152**2-Isopropil-4-oxazol-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

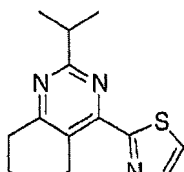
20

**EJEMPLO 153****4-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

25

**EJEMPLO 154**

30

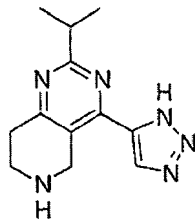
2-Isopropil-4-tiazol-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

132

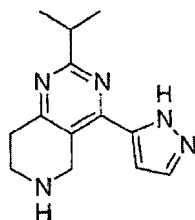
5

EJEMPLO 155**2-Isopropil-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

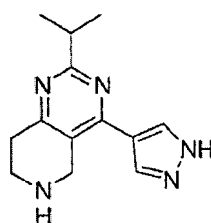
10

**EJEMPLO 156****2-Isopropil-4-(2H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

15

**EJEMPLO 157**

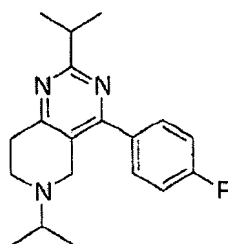
20

2-Isopropil-4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

25

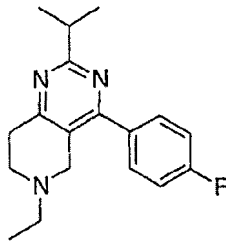
EJEMPLO 158**4-(4-Fluoro-fenil)-2,6-diisopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

30

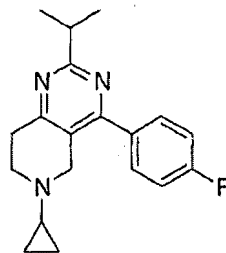


EJEMPLO 159**6-Etil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**

5

**EJEMPLO 160****6-Ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]**

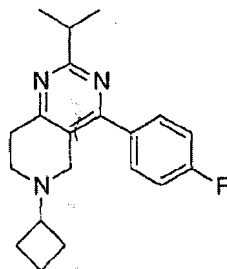
10

pirimidina

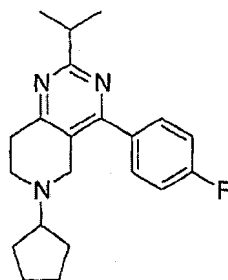
15

EJEMPLO 161**6-Ciclobutil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]**

20

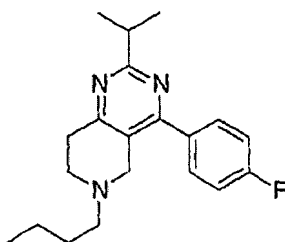
pirimidina**EJEMPLO 162****6-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]**

25

pirimidina

30

EJEMPLO 163

6-Butil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidina**EJEMPLO 164****Preparación alternativa de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

Paso A. 1-(3,4,5,6,3',6'-Hexahidro-2H,2'H-[1,4']bipiridinil-1'-il)-etanona.

Un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark y un condensador de reflujo se cargó con 1-acetil-piperdin-4-ona (100 g, 0.71 moles) y tolueno (1 l). Piperidina (63.4 g, 0.75 mol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (0.27 g, 1.4 mmoles, 0.2 % molar) se añadieron y la solución resultante se calentó a reflujo durante 8 hr. La mezcla se enfrió a t.a. y se concentró para dar un producto crudo que se usó directamente en la siguiente reacción.

Paso B. 1-[5'-(4-Fluoro-benzoil)-3,4,5,6,3',6'-hexahidro-2H,2'H-

[1,4']bipiridinil-1'-il]-etanona. Una solución de 1-(3,4,5,6,3',6'-hexahidro-2H,2'H-

[1,4']bipiridinil-1'-il)-etanona en CH₂Cl₂ (1.5 l) se trató con Et₃N (108 ml, 0.78 moles) y después se enfrió a 0°C. Una solución de cloruro de 4-fluorobenzoilo (107 g, 0.68 moles) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió durante 1 hr. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 hr, después se concentró para dar un material crudo que se usó directamente en la siguiente reacción.

CLAP: R_T = 7.52 min.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₉H₂₃FN₂O₂, 330.17;

m/z encontrada, 331.0 [M+H]⁺.

Paso C. 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-

d]pirimidin-6-il]-etanona. Una solución de 1-[5'-(4-fluoro-benzoil)-3,4,5,6,3',6'-

hexahidro-2H,2'H-[1,4']bipiridinil-1'-il]-etanona cruda en alcohol t-amílico (1.5 l) se trató con Et₃N (108 ml, 0.78 moles) y clorhidrato de 2-metilpropanimidamida (82.6 g,

0.67 moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 hr y después se enfrió a t.a. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con agua (2 l) y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título crudo, que se usó en la siguiente
 5 reacción sin purificación adicional.

CLAP: $R_T = 8.11$ min.

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}$, 313.16;

m/z encontrada, 314.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3 ; mezcla de rotámeros): 7.60-7.50 (m, 2H), 7.24-7.12
 10 (m, 2H), 4.71 (s, 1.4H), 4.56 (s, 0.6H), 3.93 (t, $J = 6.2$, 0.6H), 3.80 (t, $J = 6.2$, 1.4H),
 3.18 (sept, $J = 6.8$, 1 H), 3.07 (t, $J = 6.2$, 1.4H), 3.02 (t, $J = 6.2$, 0.6H), 2.15 (s, 2.1 H),
 2.00 (s, 0.9H), 1.34 (d, $J = 6.8$, 6H).

Paso D. Una mezcla de 1-[4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-etanona cruda en HCl acuoso al 10% (800 ml) se calentó a
 15 reflujo durante 2 hr y después se enfrió a t.a. La solución acuosa se lavó con EtOAc
 (400 ml) y después se basificó con comprimidos de NaOH (~120 g) a $\text{pH} > 12$. La
 solución básica se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas
 se lavaron con NaOH 1 N (400 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron para dar
 el producto crudo (100 g), que se usó en la siguiente reacción sin purificación
 20 adicional.

CLAP: $R_T = 6.89$ min.

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3$, 271.15;

m/z encontrada, 271.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 165**Sal de citrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5 Una solución de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina cruda (ejemplo 164) en EtOH (1 l) se trató con ácido cítrico (71 g, 0.37 moles). La solución se calentó a 50°C para formar una solución homogénea, después se enfrió a t.a. y se agitó durante 16 hr. La mezcla se diluyó con Et₂O (750 ml) y se agitó durante 1 hr. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración y se
10 lavó con EtOH frío (aprox. 100 ml). El sólido blanco se secó en un horno de vacío a 55°C para dar un sólido blanquecino (157.3 g, 50% de rendimiento total).

CLAP: RT = 6.86 min.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₆H₁₈FN₃, 271.15;

m/z encontrada, 271.9 [M+H]⁺.

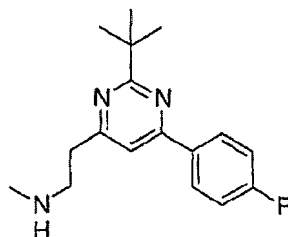
15 ¹H RMN (D₂O): 7.49-7.43 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.5, 2H), 3.20 (t, J = 6.5, 2H), 3.11 (sept, J = 6.9, 1H), 2.77 (d, J = 15.4, 2H), 2.65 (d, J = 15.4, 2H), 1.23 (d, J = 6.9, 6H).

¹³C RMN (D₂O): 176.59, 172.69, 171.99, 162.59 (d, J_{C-F} = 11.6), 160.67, 159.41, 129.42, 128.53 (d, J_{C-F} = 8.8), 115.91, 113.89 (d, J_{C-F} = 22.4), 71.78,
20 41.61, 40.10, 38.77, 34.78, 25.33, 18.64.

Los compuestos en los ejemplos 166-167 se prepararon usando métodos análogos a aquellos descritos en los ejemplos anteriores.

EJEMPLO 166**{2-[2-ter-Butil-6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-etil}-metil-amina**

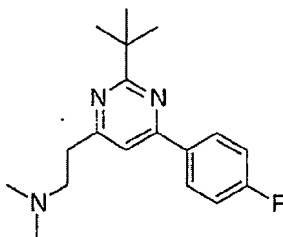
25



EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂FN₃, 287.18;

30

m/z encontrada, 288.7 [M+H]⁺.

EJEMPLO 167**{2-[2-ter-Butil-6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-etil}-dimetil-amina.**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{18}H_{24}FN_3$, 301.20;

m/z encontrada, 302.7 $[M+H]^+$.

Métodos de prueba**Farmacología *in vitro***

Se prepararon soluciones de fármaco de abastecimiento (10 mM) en DMSO (la concentración de prueba final de DMSO no excedía 0.4%). Las diluciones de fármacos se prepararon en regulador de pH de prueba.

Curvas de inhibición sigmoidales se generaron y se ajustaron por análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism). Los valores de K_i se calcularon de conformidad con la ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108), $Cl_{50}/(1+[S]/K_d)$, en donde se usaron los siguientes valores: 5-HT₇ ([S] = 1 nM; K_d = 0.42); 5-HT_{2A} ([S] = 1 nM; K_d = 0.4 nM); 5-HT_{2B} ([S] = 4 nM; K_d = 3.5 nM); 5-HT₂₀ ([S] = 3 nM; K_d = 3 nM); 5-HT₆ ([S] = 1.7 nM; K_d = 1.7 nM).

Los datos obtenidos para los compuestos probados en las pruebas 1-4 se presentan en el cuadro 1 más adelante.

1. Afinidad para sitios de unión a receptor de 5-HT₇

La afinidad de los compuestos descritos en esta invención para el sitio de unión a receptor de 5-HT₇ se evaluó mediante una prueba de unión a radioligando de competencia individual. La prueba se realizó sobre membranas preparadas a partir de células HEK-293 que habían sido sometidas a transfección estable con el receptor de 5-HT_{7a} de rata (GB: NM022938). Las células se rasparon de las placas de cultivo, se suspendieron en Tris-HCl 50 mM pH 7.5 y se recogieron a través de centrifugación (1000 rpm durante 5 min). Las pastillas de células se homogeneizaron

(Polytron, 15 s, fijación 5) en 50 mM de Tris-HCl (pH 7.5), 5 mM de EDTA. Después de la centrifugación (15,000 rpm durante 25 min), las membranas (135 µg proteína/ml) se resuspendieron en el mismo regulador de pH y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente con 1 nM [³H]5-CT en presencia de concentración
5 cada vez mayor de compuestos de prueba. La unión no específica se definió en presencia de 10 µM 5-HT. La incubación se detuvo por filtración rápida usando el cosechador de células (Packard). La radioactividad se contó en un contador TopCount-NXT (Packard). Los experimentos se llevaron a cabo por triplicado.

10 2. Afinidad para sitios de unión a receptor de 5-HT_{2A}

La afinidad de los compuestos para el receptor de 5-HT_{2A} de rata se evaluó mediante una prueba de unión a radioligando de competencia individual usando [³H]cetanserina como el radioligando. La prueba se realizó sobre membranas de corteza de rata (Schotte, A. et al. Psychopharmacology 1996, 124, 57-73). El
15 tejido cerebral (corteza de rata) se homogeneizó en 20 volúmenes por peso húmedo de tejido de regulador de pH Tris-HCl (50 mM, pH 7.4). La fracción de membrana total se recogió por centrifugación y se lavó por operaciones de centrifugación subsecuentes (25 min a 25,000 g a 4°C). Las membranas se resuspendieron en regulador de pH Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) que contenía 1 nM [³H]cetanserina. La
20 unión no específica se estimó en presencia de 10 µM de risperidona. La incubación se terminó por filtración rápida sobre filtros Whatman GF/B pre-remojados en 0.1% de polietilenimina, y un paso de lavado con 1 ml de regulador de pH de Tris-HCl enfriado con hielo, pH 7.4.

25

3. Afinidad para sitios de unión a receptor de 5-HT₂

La unión a receptor se realizó usando los receptores de 5-HT_{2A} recombinantes humanos (GB: X57830), 5-HT_{2B} (GB: Z36748) y 5-HT_{2C} (GB: M81778). La afinidad de los compuestos para los 3 diferentes subtipos de receptor de 5-HT₂ humanos se evaluó mediante una prueba de unión a radioligando de competencia usando [³H]cetanserina (h5-HT_{2A}) o [³H]mesulergina (h5-HT_{2B} y h5-HT_{2C}). La prueba se realizó sobre membranas preparadas a partir de NIH3T3 establemente transfectadas con h5-HT_{2A} o CHO establemente transfectada con h5-HT_{2B} y h5-HT_{2C}.

10

4. Afinidad para sitios de unión a receptor de 5-HT₆

La unión a receptor se realizó usando el receptor de 5-HT₆ recombinante humano (GB: BC0794995). La afinidad de los compuestos para el receptor de 5-HT₆ humano se evaluó mediante una prueba de unión a radioligando de competencia usando [³H]LSD. Las pruebas se realizaron sobre membranas preparadas a partir de HEK-293 establemente transfectadas con h5-HT₆. La unión no específica se estimó en presencia de 1 µM de clozapina.

15

CUADRO 1

Afinidades de unión (nM)

	Ej.	K _i 5-HT ₇	K _i 5-HT _{2A}	K _i 5-HT _{2B}	K _i 5-HT _{2C}	K _i 5-HT ₆
5	1	540	4	70	90	NP
	2	>10000	20	5000	510	NP
	3	>10000	11	2250	1020	>10000
	4	>10000	20	250	200	NP
	5	>10000	13	350	250	NP
	6	>10000	50	200	300	NP
	7	>10000	25	900	900	NP
	8	1000	20	1000	320	200
10	9	5000	1350	>10000	7500	NP
	10	>10000	200	>10000	5000	NP
	11	>10000	100	>10000	2000	NP
	12	>10000	300	>10000	5000	NP
	13	>10000	12.5	2200	1000	NP
	14	>10000	30	4000	4000	NP
	15	>10000	1000	>10000	>10000	NP
	16	>10000	2000	>10000	>10000	NP
	17	>10000	4	250	70	NP
15	18	525	10	80	60	330
	19	>10000	100	140	200	NP
	20	>10000	700	1200	>10000	NP
	21	>10000	25	1185	1170	>10000
	22	>10000	32	500	1300	NP
	23	>10000	500	>10000	>10000	NP
	24	>10000	240	>10000	>10000	NP
	25	>10000	300	>10000	>10000	NP
	26	>10000	300	>10000	>10000	NP
20	27	>10000	60	>10000	>10000	NP
	28	>10000	100	400	3000	NP
	29	>10000	240	1600	2000	>10000
	30	>10000	800	1000	2500	NP
	31	>10000	70	2000	>10000	NP
	32	>10000	2000	>10000	>10000	NP
	33	>10000	>10000	>10000	>10000	NP
	34	>10000	150	400	1000	NP
	35	500	70	400	2000	NP
	36	>10000	>10000	>10000	>10000	NP

5	37	>10000	40	400	1000	NP
	38	>10000	40	50	800	NP
	39	>10000	150	>10000	>10000	NP
	40	>10000	500	>10000	>10000	NP
	41	>10000	2000	5000	5000	NP
	42	>10000	120	>10000	>10000	NP
	43	>10000	200	>10000	>10000	NP
	44	>10000	400	500	1000	NP
	45	>10000	>10000	>10000	>10000	NP
	46	120	14	30	200	100
10	47	30	2.5	1	22	12
	48	40	20	3	100	24
	49	300	50	25	400	200
	50	240	3.7	20	80	260
	51	>10000	470	140	9000	NP
	52	>10000	725	1150	9000	NP
	53	>10000	1000	>10000	>10000	NP
	54	5000	0.55	30	20	30
	55	35	0.42	2.5	16	8.5
	56	180	0.80	22	38	30
15	57	550	0.70	40	50	80
	58	>10000	2	40	30	100
	59	100	1.5	7.8	29	20
	60	400	6	10	60	60
	61	250	1.9	15	35	20
	62	5275	0.75	21	21	27
	63	>10000	1.5	52	46	60
	64	>10000	10	1300	70	1300
	65	>10000	20	300	570	>10000
	66	300	8	30	145	NP
20	67	5400	56	80	495	NP
	68	>10000	80	660	7100	NP
	69	>10000	140	>10000	650	7100
	70	>10000	117	>10000	3733	250
	71	>10000	1027	4333	3583	300
	72	>10000	130	>10000	>10000	NP
	73	>10000	140	>10000	>10000	NP
	74	>10000	47	1900	>10000	NP
	75	5000	70	3000	>10000	NP
	76	150	9	315	75	300
	77	22	15	200	130	400
	78	400	25	900	380	NP

5	79	300	115	435	900	NP
	80	>10000	11	158	940	2800
	81	>10000	25	450	6000	NP
	82	>10000	2	500	20	230
	83	>10000	30	1000	300	230
10	84	>10000	14	400	5000	NP
	85	>10000	82	1150	>10000	NP
	86	9000	100	4100	>10000	NP
	87	>10000	600	2000	>10000	NP
	88	550	13	60	185	NP
15	89	>10000	25	40	1400	NP
	90	2300	17	130	1000	NP
	91	>10000	75	200	9000	NP
	92	>10000	300	>10000	>10000	NP
	93	>10000	>10000	>10000	>10000	NP
20	94	>10000	>10000	>10000	>10000	NP
	95	>10000	2000	>10000	>10000	NP
	96	>10000	>10000	>10000	>10000	NP
	97	>10000	>10000	>10000	>10000	NP
	98	>10000	>10000	>10000	>10000	NP
25	99	>10000	>10000	>10000	>10000	NP
	100	>10000	14	900	300	NP
	101	>10000	400	>10000	>10000	NP
	102	>10000	20	150	230	370
	103	>10000	40	1000	1000	NP
30	104	>10000	700	500	3000	NP
	105	>10000	40	100	400	NP
	106	>10000	90	6300	>10000	NP
	107	>10000	12	275	500	4000
	108	>10000	18	42	1000	NP
	109	>10000	400	>10000	>10000	>10000
	110	>10000	220	1200	4000	NP
	111	>10000	300	3500	>10000	NP
	112	>10000	130	>10000	>10000	NP
	113	>10000	650	>10000	>10000	NP
	114	>10000	35	300	1000	NP
	115	5000	1000	5000	>10000	NP
	116	>10000	2000	>10000	>10000	NP
	117	>10000	50	1000	4000	NP
	118	NP probado	11	18	170	NP
	167	450	7	14	200	NP

5. Prueba funcional *in vitro* para receptor de 5-HT₂ (calcio intracelular)

25 Las propiedades funcionales *in vitro* de estos compuestos sobre los diferentes subtipos de receptor de 5-HT₂ se determinaron usando una prueba de calcio basada en un lector de placa de formación de imagen fluorométrica (FLIPR) como se describió anteriormente (Porter, R. H. et al. Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 13-20; Jerman, J.C. et al. Eur. J. Pharmacol. 2001, 414, 23-30). Los receptores de 5-HT₂ están ligados a la familia Gq de proteínas G y a la activación subsecuente de fosfolipasa C, inducción de metabolismo de fosfoinositida y a un incremento en

concentración de calcio intracelular. Las mismas líneas que se describen en la sección anterior (unión a receptor) se usaron para los experimentos de FLIPR. Los datos obtenidos para los compuestos probados se presentan en el cuadro 2.

5

CUADRO 2

Ej.	pK _b 5-HT _{2A}	pK _b 5-HT _{2B}	pK _b 5-HT _{2C}
13	7.1	5	NP
17	8.1	5.4	NP
18	7.6	6.7	NP
21	7.5	5	5
50	8.3	8.3	NP
57	8.2	6.9	NP
62	8.8	7.3	NP
63	7.8	6.3	NP
64	7.1	5	NP
69	6	5	NP
76	7	5	NP

10

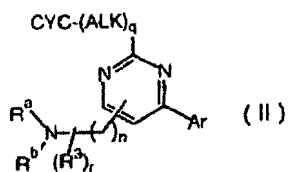
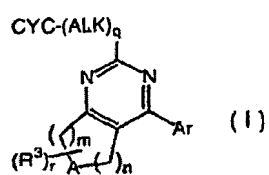
78	7.1	5	NP
82	8.1	5.4	NP
100	7	5	NP

NP = no probado

5

RESUMEN DE LA INVENCION

Ciertos compuestos que contienen pirimidina son moduladores de receptor de serotonina útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por serotonina.



JJ

P08/125F