



Organizacion CSA Ltda

SF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-9977

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPUESTOS DE PIRIMIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE
SEROTONINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/506

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

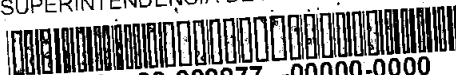
DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

11 FEB. 2008

22. BOGOTÁ, D. C., _____

55



No. 08-009977- -00000-0000

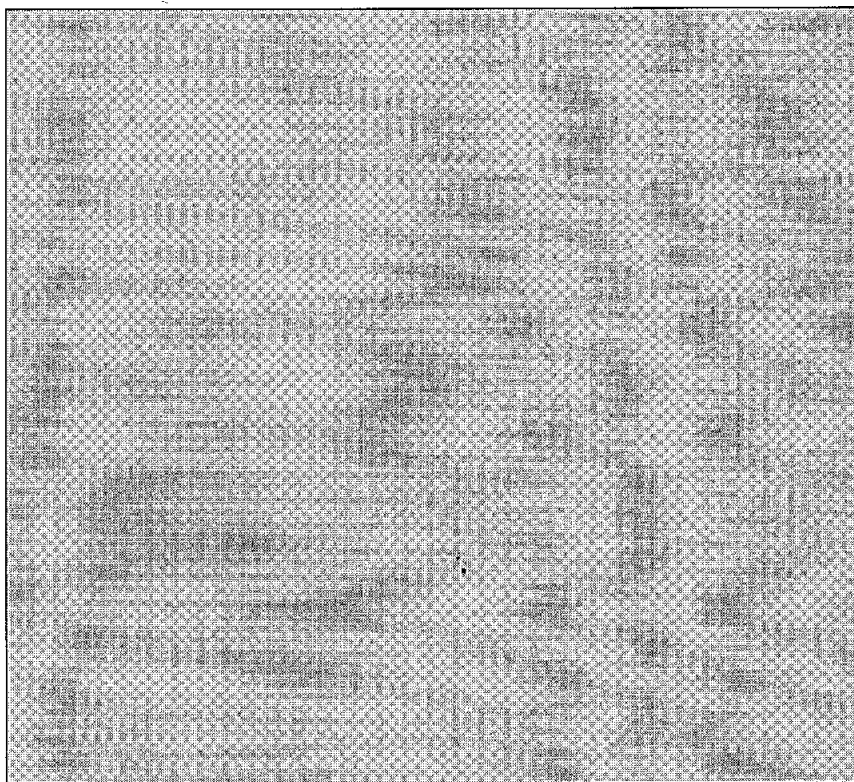
Fecha: 2008-02-01 15:53:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2006/029437</u> Fecha <u>27 de julio de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/019083 A1</u> Fecha <u>15 de febrero de 2007</u>			
6 TITULO (54) <u>COMPUESTOS DE PIRIMIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE SEROTONINA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/505</u>			
8 Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>4 de agosto de 2005</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/705,719</u>
9 Comprobante de pago No. <u>08 - 5.813</u> Fecha <u>22 de enero de 2008</u>			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona 17.154
- ☒ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 3110/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009977- -00000-0000

Fecha: 2008-02-01 15:53:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,813
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83221	22/01/2008	38,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

DVORAK, Curt, A.

(7657 Angeleno Road, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);

2.)

RUDOLPH, Dale, A.

(12721 Alondra Court, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América);

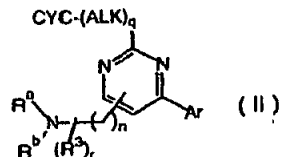
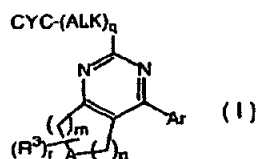
3.)

SHIREMAN, Brock, T.

(3819 Creststone Place, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

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



10

15

20

JJ

P08/125F

COMPUESTOS DE PIRIMIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR
DE SEROTONINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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
10 de receptor de serotonina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor
15 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
20 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



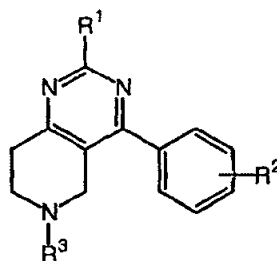
memoria, migraña, dolor crónico, percepción sensorial, actividad motora, regulación de temperatura, nocicepción, comportamiento sexual, secreción de hormonas y cognición. La identificación de receptores de 5-HT múltiples ha provisto la oportunidad para caracterizar agentes terapéuticos existentes que 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 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*, 2^a 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.

5 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.

10 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.):

15



20

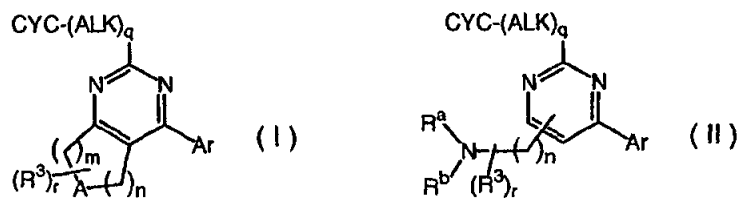
Las características y ventajas de la invención son evidentes para un experto en la técnica. Con base en este descubrimiento, incluyendo la breve descripción, descripción detallada, antecedentes, ejemplos y reivindicaciones, un experto en la técnica podrá hacer modificaciones y adaptaciones a varias condiciones 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.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

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



10

en donde

m es 1, 2 ó 3;

n es 1, 2 ó 3;

en donde cuando m y n están ambos presentes, $m + n$ es mayor

15

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

20

C_{1-4} ;

q es 0 ó 1 ;

A es $>\text{NR}^1$, $>\text{CHNR}^c\text{R}^d$, $>\text{CHOH}$, o $-\text{CH}_2-$, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo de C_{1-7} , -

cicloalquilo de C₃₋₇, y bencilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituídos con R^e;

R^e se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₂₋₄, -alquinilo de C₂₋₄, -cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, -OCF₃, -N(R^f)R^g (en donde R^f y R^g son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₄, o R^f y R^g tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂-alquilo de C₁₋₇ (en donde R^h es -H o -alquilo de C₁₋₄, 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), -S(O)₀₋₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₄, -CN, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₄;

R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -alquenilo de C₃₋₇, -alquinilo de C₃₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, -alquilo de C₁₋₇-cicloalquilo de C₃₋₇, y cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, 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;

R³ es -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₁₋₄, o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno, o dos sustituyentes R³ tomados juntos forman alquileo de C₂₋₅ opcionalmente sustituido con -alquilo de C₁₋₃, -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 -O-alquileo de C_{1-4} -O-, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -,
 5 $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$ (alquilo de $C_{1-4})$ -, o $-(CH_2)_{1-2}N$ (alquilo de $C_{1-4})(CH_2)-$;

R^i se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_{1-7} , -alquenilo de C_{2-7} , -alquinilo de C_{2-7} , -cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, $-CF_3$, $-OH$,
 -O-alquilo de C_{1-7} , $-OCF_3$, -O-alquenilo de C_{3-7} , -O-alquinilo de C_{3-7} , $-N(R^j)R^k$
 10 (en donde R^j y R^k son independientemente -H o -alquilo de C_{1-4}), $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo de C_{1-6} , $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, y $-COO$ -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,
 15 que tiene un átomo de carbono reemplazado por $>O$, $>S$, $>NH$, o $>N$ (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,
 20 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^l ;

ALK es un alquileo de C_{1-7} , alquenileno de C_{2-7} , alquinileno de C_{2-7} , cicloalquileo de C_{3-7} , o cicloalquenileno de C_{3-7} ramificado o no
5 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}),
10 $-S(O)_{0-2}$ -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-
15 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} ,
20 $-O$ -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 C₁₋₇), -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
 5 de C₁₋₆)₂, -S(O)₀₋₂-alquilo de C₁₋₆, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₆,
 -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
 10 de C₁₋₄), que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente
 reemplazado por -N=, 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
 15 mono- o di-sustituido con R^u; y

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
 20 carbono que son un carbonilo, opcionalmente que tiene un miembro de
 carbono que forma un 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):

(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 $>NR^1$, entonces R^1 no es -alquilo de C_{1-4} 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 $-CH_2-$; y

(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 $-CH_2-$.

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 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, particularmente, subtipos de receptor de $5-HT_7$ y/o $5-HT_2$.

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.

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 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.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15

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 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:

Preferiblemente, m es 1 y n es 1.

Preferiblemente, m es 1 y n es 2.

Preferiblemente, m es 2 y n es 1.

5 Preferiblemente, m es 2 y n es 2.

Preferiblemente, m es 1 y n es 3.

Preferiblemente, m es 3 y n es 1.

Preferiblemente, en la fórmula (II), n es 1.

Preferiblemente, en la fórmula (II), n es 2.

10 Preferiblemente, q es 1.

Preferiblemente, $-N(R^a)R^b$ es amino, metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, ciclopropilamino, ciclopentilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo.

15 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 hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, butilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 20 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.

Preferiblemente, R^3 , opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metilene, allilo y
 5 bencilo. Alternativamente, dos sustituyentes R^3 tomados juntos forman etileno.

Muy preferiblemente, R^3 es metilo.

Preferiblemente, r es 0, 1 ó 2.

Preferiblemente Ar , opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en:

10 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,
 15 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
 20 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-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, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclopentenileno, 3,3-difluorociclopentileno, 3-hidroxi-ciclohexileno, 4-fluorociclohexileno, 4,4-difluorociclohexileno y 1-metil-ciclopropileno.

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,
- 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, 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-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.

- 5 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.

- CYC específico se puede seleccionar del grupo que consiste en
- 10 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-
- 15 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-
- 20 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.

5 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.

20 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,

20

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 ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu , ^3H , ^{14}C , 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 ^{18}F 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 ^{18}F o ^{11}C 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 ^{14}C 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

21

descritos aquí se pueden hacer reaccionar con un reactivo radiactivo funcionarizado apropiado usando química convencional para proveer compuestos radiomarcados.

Los compuestos preferidos, que son pirimidinas, se seleccionan

5 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;
10 4	clorhidrato de 2-sec-butil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro--pirido[4,3-d]pirimidina;
5	clorhidrato de 2-ciclobutil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro--pirido[4,3-d]pirimidina;
6	2-Ciclobutil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro--pirido[4,3-d]pirimidina;
7	2-Ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
8	2-Bencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
9	2-Bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
15 10	2-Bencil-4-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
11	2-Bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
12	2-Bencil-4-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
13	2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
14	2-(4-Fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
15	4-[2-(4-Fluoro-bencil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4il]-benzonitrilo;
20 16	4-[2-(4-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-benzonitrilo;
17	2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
18	2-Ciclopentil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
19	2-Ciclopentil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;

22

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

10

15

20

68	2-isopropil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[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;
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;
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;
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

10

15

20

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;
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;
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;
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-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	121	2-(1-Fluoro-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-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-(tetrahydro-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
10	125	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahydro-piran-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	126	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	127	2-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-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-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	129	2-Ciclopent-3-enil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
15	130	3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexanol;
	131	4-(4-Fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	132	4-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	133	[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-fenil-metanol;
	134	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(fluoro-fenil-metil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
20	135	2-(Difluoro-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	136	4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	137	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	138	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	139	4-(4-Fluoro-fenil)-2-o-tolil-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	140	3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-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-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina;
	142	4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-ciclopropil)-5,6,7,8-tetrahydro-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.

28

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, 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.

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 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", 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsecuente 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 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.

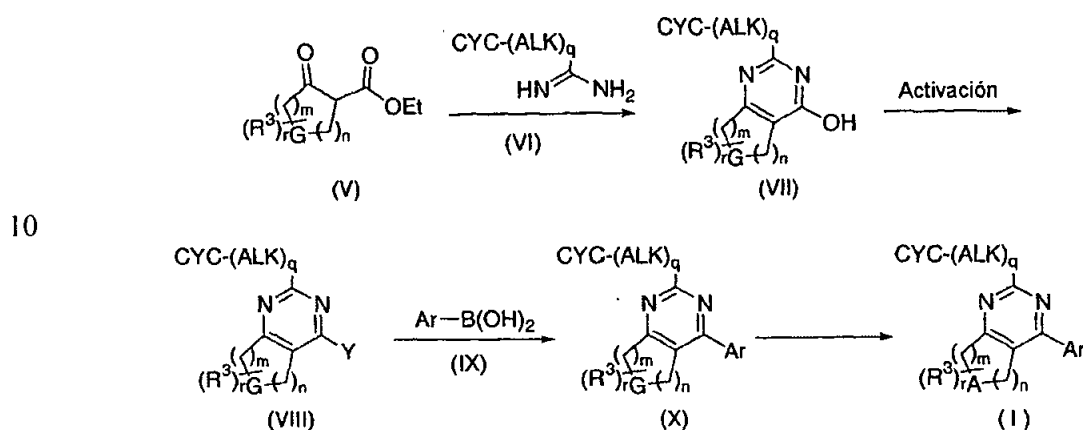
Los compuestos de pirimidina de las fórmulas (I) y (II) pueden ser preparadas por un número de esquemas de reacción. El acceso a compuestos de las fórmulas (I) y (II) se describe en los esquemas 1-5. Los expertos en la técnica reconocerán que ciertos compuestos son producidos de manera más ventajosa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

CUADRO DE ACRONIMOS

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

20 (Boc) o bencilo. Los beta-cetoésteres (V) 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 KOtBu o una base de amina terciaria tal como Et₃N, en un

31

solvente tal como tBuOH, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente, para formar 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

5 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 tratamiento con POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 o POBr_3 puede dar las halogenopirimidinas correspondientes, en donde Y es bromuro o cloruro.

10 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

15 (IX), o sus análogos de éter borónico, en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{O}(\text{tBu})_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$ 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

20 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

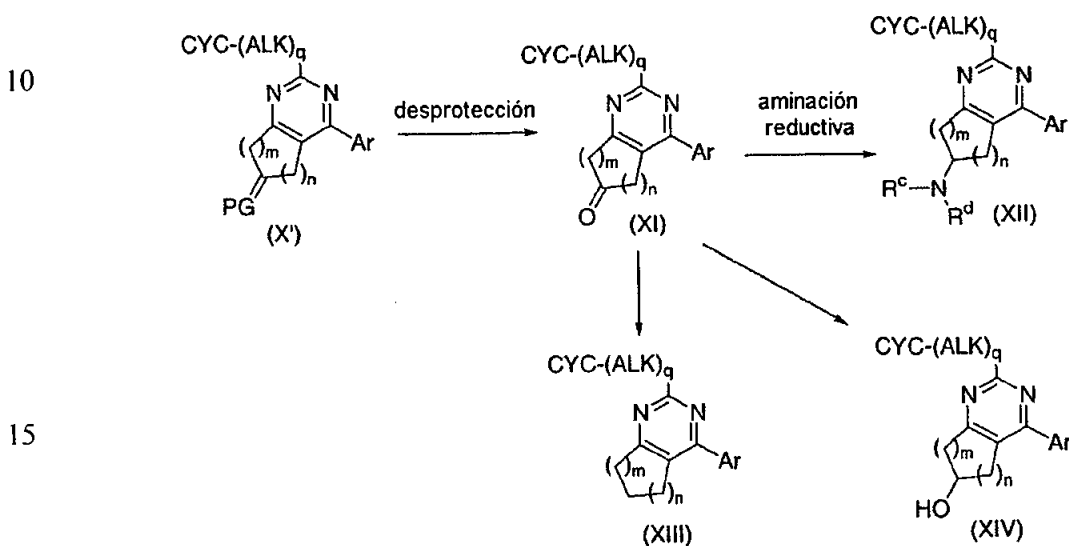
32

- 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
- 5 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.
- 10 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
- 15 NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o $\text{H}_{2(g)}$, 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, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, ácido trifluoroacético, o HCl, puede ser requerido. Alternativamente, los compuestos (X) en donde G es
- 20 $>\text{NH}$ 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

>NR¹.

En los siguientes esquemas, los sustituyentes de R³ 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 R³.

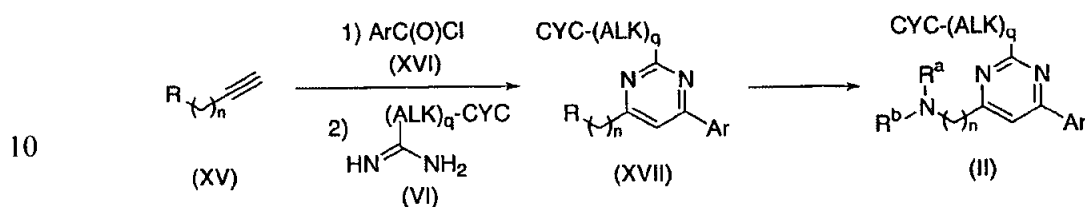
ESQUEMA 2



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 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, una base tal como Et_3N , un aditivo tal como CuI, en un solvente tal como THF para formar alquinilcetonas 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

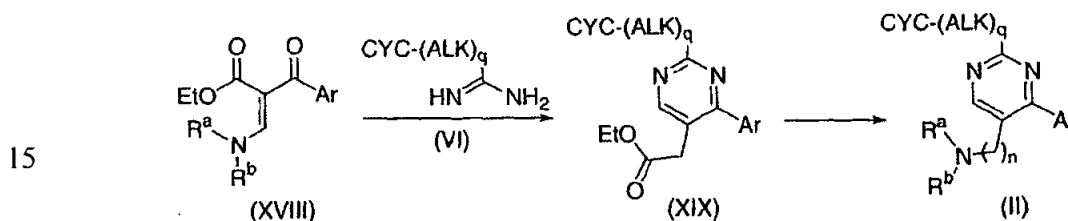
15

20

25

alcohol libre es liberado, dicho alcohol puede ser convertido a $-N(R^a)R^b$ por: 1) formación de un grupo residual adecuado (un halogenuro de alquilo, mesilato, o tosilato); y 2) desplazamiento con $HN(R^a)R^b$. 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 $-N(R^a)R^b$ usando métodos de aminación reductiva como se describe en el esquema 1.

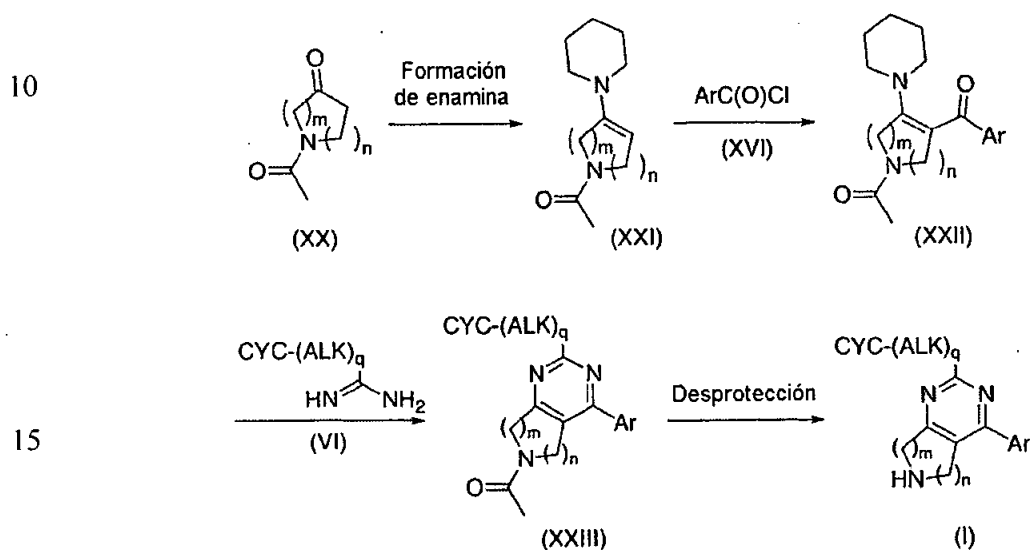
ESQUEMA 4



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 $\text{HN}(\text{R}^a)\text{R}^b$ 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 $>\text{NH}$, 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 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 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 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 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 5 mezclas racémicas o mezclas de enantiómeros, diastereómeros o regioisómeros. En donde se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, los isómeros pueden ser separados usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización. En donde se obtienen mezclas racémicas (1:1) y no racémicas (no 1:1) de enantiómeros, 10 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, formación de sal diastereomérica, o derivación a aductos diastereoméricos seguida por separación.

15 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 20 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
5 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
10 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
15 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,
20 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-aspartico, 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 cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-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, 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-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orotico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-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 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

5 pueden preparar mediante tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, 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,

10 dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilenediamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietilo)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias,

15 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

20 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

42

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 C₁₋₆ y aminas secundarias de di(alquilo de C₁₋₆). Las aminas secundarias incluyen

5 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 C₁₋₃, y aminas de di(alquilo de C₁₋₂).

Los ésteres farmacéuticamente aceptables representativos de la

10 invención incluyen alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo, sustituido fenilo, y fenil-alquilo de C₁₋₆-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,

15 CH₃SCH₂COO-, tetrahidrofur-2-iloxicarbonilo, tetrahidropiran-2-iloxi-carbonilo, fur-2-iloxicarbonilo, benzoilmetoxi-carbonilo, p-nitrobenciloxi-carbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, t-amiloxi-carbonilo, difenilmetoxicarbonilo, trifenilmetoxicarbonilo, adamantiloxi-carbonilo, 2-

20 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, 5 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 10 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 15 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. 20 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
5 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
10 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,
15 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.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de 5-
20 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

45

esquizofrenia, trastornos 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.

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 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.

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 de la invención además puede incluir por lo menos otro agente terapéutico (por ejemplo, una

46

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

47

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 desintegradores 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, 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 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 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, 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 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 invención también se pueden administrar por inhalación, por vías nasal u oral usando una formulación de aspersión 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.

50

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 $\mu\text{g/kg/min}$ 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.

20

EJEMPLOS

A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos.

51

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
5 del alcance de esta invención.

Se realizó CLAP de fase inversa preparativa como sigue:

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

Método B. Instrumento, Hewlett Packard CLAP; Columna, Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 μ m, 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.

15 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.

La cromatografía de capa delgada se realizó usando gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ 2.5 cm x 7.5 cm 250 μ m o 5.0 cm x 10.0 cm, placas de gel de
20 sílice pre-revestidas de 250 μ m.

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.

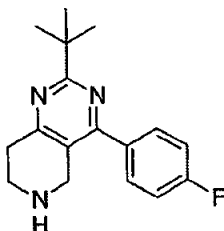
52

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).

EJEMPLO 1

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

10



15

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-butílico-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 Et_3N (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 CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar un sólido amarillo que se trituró con Et_2O para dar 1.74 g (70%) del compuesto

20

del título como un sólido blanco.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{16}H_{25}N_3O_3$, 307.19;

m/z encontrada, 308.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 4.35 (s, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 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 CH_2Cl_2 (16 ml) se añadió Et_3N (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 CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO_2 (10-30% de EtOAc/hexanos) para dar 1.28 g (91%) del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_3S$, 439.14;

m/z encontrada, 440.3 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 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), K_3PO_4 (0.124 g, 0.584 mmoles), $Pd(Cl)_2dppf \cdot CH_2Cl_2$ (0.018 g, 0.022

mmoles) y dppf (0.008 g, 0.014 mmoles). La mezcla se evacuó con N_2 , 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 Et_2O , se filtró a través de un tapón pequeño de SiO_2 , y el filtrado se concentró. El residuo
 5 resultante se purificó por cromatografía de SiO_2 (5-30% de EtOAc/hexanos) para dar 0.134 g (89%) del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}FN_3O_2$, 385.22;

m/z encontrada, 386.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.60 (dd, J = 5.4, 8.8, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H),
 10 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).

Paso D. Clorhidrato de 2-ter-butil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[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
 15 dividió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se hizo básica con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron 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 0.079 g (82%) del compuesto del título. La sal de HCl correspondiente se obtuvo por
 20 tratamiento de la base libre en Et_2O con HCl 1 M en Et_2O .

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

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

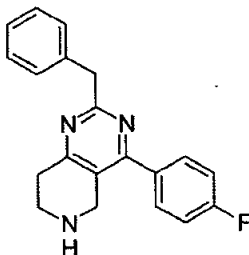
1H RMN ($DMSO-d_6$): 9.74 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 5.5, 8.6, 2H),

JS

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

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



10

Paso A. Ester ter-butílico de ácido 2-bencil-4-trifluorometansulfonilo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico. A una solución de éster ter-butílico 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).

20

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%) 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), 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

57

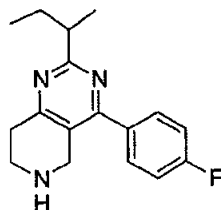
amidina, y ácidos arilborónicos apropiados.

EJEMPLO 3

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

5

d]pirimidina



10

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, $J =$

15

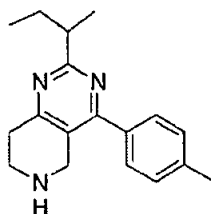
6.9, 3H), 0.83 (t, $J = 7.4, 3H$).

EJEMPLO 4

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

d]pirimidina

20



58

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

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

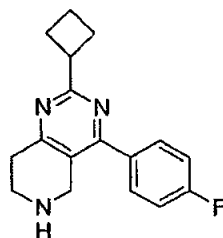
1H RMN (DMSO- d_6): 9.69 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8.1, 2H), 7.38 (d, J = 7.4?, 2H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.52-3.54 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.3, 2H), 2.96-2.87 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.40 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1 H), 1.67-1.55 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 6.9, 3H), 0.83 (t, J = 7.4, 3H).

EJEMPLO 5

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

10

d]pirimidina



15

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

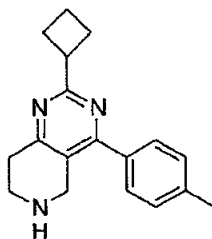
m/z encontrada, 284.3 $[M+H]^+$.

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).

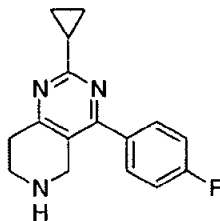
20

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

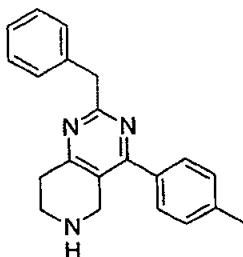


EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{16}H_{16}FN_3$, 269.13;

15

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

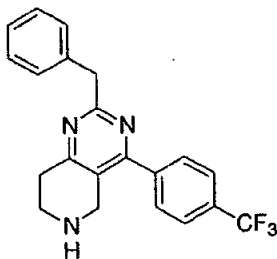
1H RMN (DMSO- d_6): 9.81 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 5.4, 8.6$, 2H),
7.40 (dd, $J = 8.8$, 2H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.11 (t, $J=6.3$,
2H), 2.24-2.19 (m, 1 H), 1.08-1.01 (m, 4H).

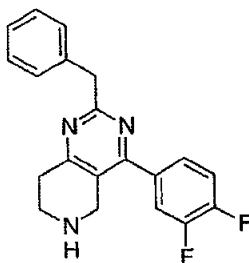
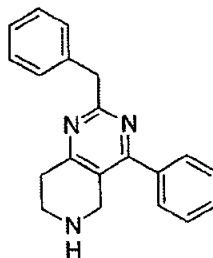
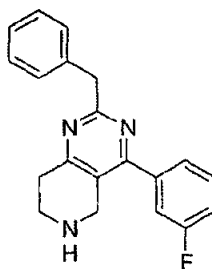
EJEMPLO 8**2-Bencil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

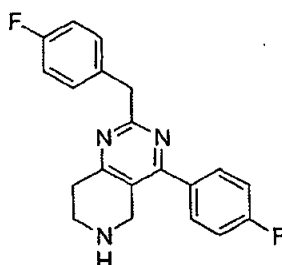
EM (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}N_3$, 315.17;

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**

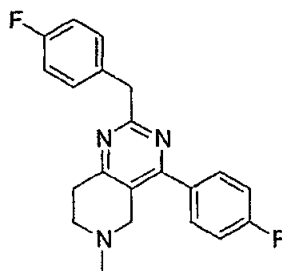
EJEMPLO 10**2-Bencil-4-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina****EJEMPLO 11****2-Bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina****EJEMPLO 12****2-Bencil-4-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

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

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

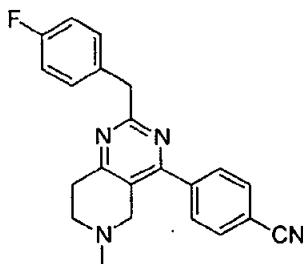
m/z encontrada, 338.4 $[M+H]^+$.

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

EJEMPLO 15**4-[2-(4-Fluoro-bencil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-****benzonitrilo**

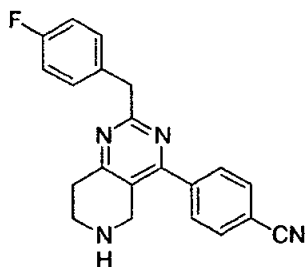
5



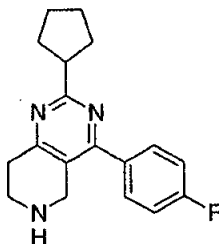
10

EJEMPLO 16**4-[2-(4-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-****benzonitrilo**

15



64

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

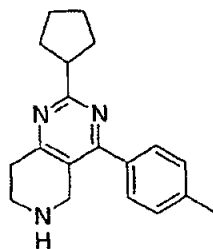
5

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, $J = 8.8, 2H$),

10 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**

15

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

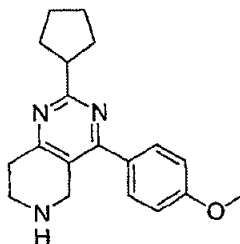
20 m/z encontrada, 294.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.55 (dd, $J = 5.4, 8.8, 2H$), 7.15 (t, $J = 8.8, 2H$),

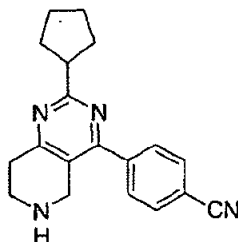
3.97 (s, 2H), 3.36-3.27 (m, 1 H), 3.26 (t, $J = 6.1, 2H$), 2.97 (t, $J = 6.1, 2H$),
2.12-1.64 (m, 8H).

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**

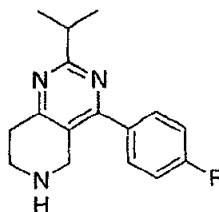
10



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 $[M+H]^+$.

66

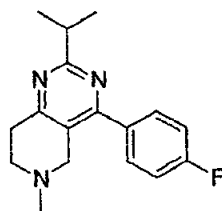
^1H RMN (MeOH-d_4): 7.75-7.70 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9, 6H).

5

EJEMPLO 22

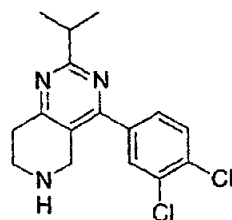
4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

10

**EJEMPLO 23**

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

15



20

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3$, 321.08;

m/z encontrada, 322.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^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,

67

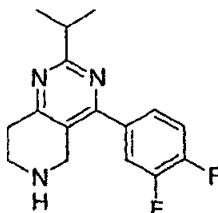
1 H), 1.38 (d, J = 6.9, 6H).

EJEMPLO 24

Clorhidrato de 4-(3,4-difluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-

5

pirido[4,3-d]pirimidina



10

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

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

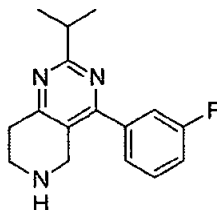
1H RMN (MeOH- d_4): 7.67-7.62 (m, 1 H), 7.54-7.47 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1 H), 1.38 (d, J = 6.9, 6H).

15

EJEMPLO 25

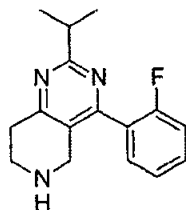
4-(3-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

20

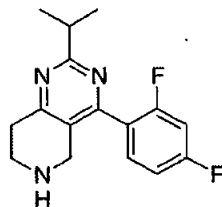


EJEMPLO 26**4-(2-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

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

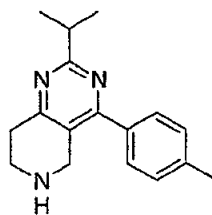
10



15

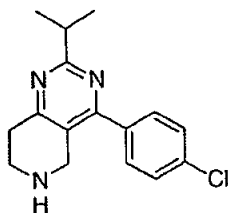
EJEMPLO 28**2-Isopropil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

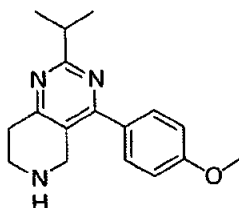


EJEMPLO 29**4-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

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

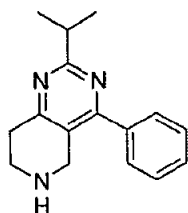
10



15

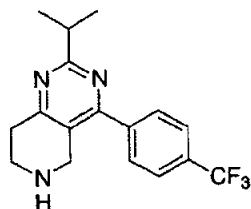
EJEMPLO 31**2-Isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

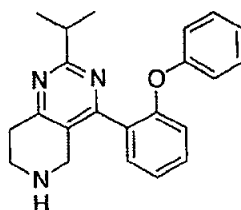


EJEMPLO 32**2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

5

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

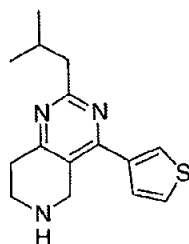
10



15

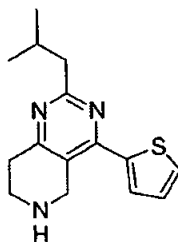
EJEMPLO 34**2-Isobutil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₅H₁₉N₃S, 273.13;m/z encontrada, 274.1 [M+H]⁺.

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

5

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

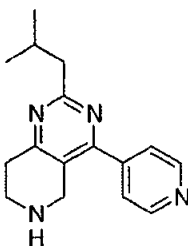
10

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$, 273.13;

m/z encontrada, 274.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

15

EJEMPLO 36**2-Isobutil-4-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4$, 268.17;

72

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

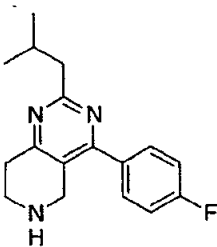
^1H RMN (CDCl_3): 8.75-8.74 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.28 (t, $J = 6.0$, 2H), 3.01 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.83 (d, $J = 7.3$; 2H), 2.34-2.23 (m, 1 H), 0.98 (d, $J = 6.7$, 6H).

5

EJEMPLO 37

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

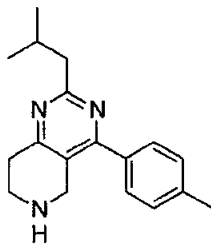
10



EJEMPLO 38

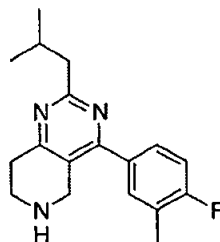
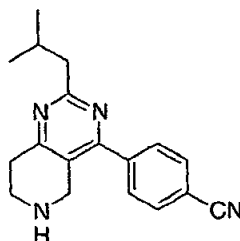
2-Isobutil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

15



EJEMPLO 39**4-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-2-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

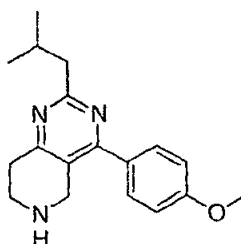
5

**EJEMPLO 40**10 **4-(2-Isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo**

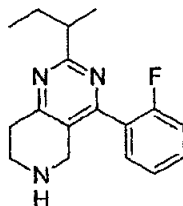
15

EJEMPLO 41**2-Isobutil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20



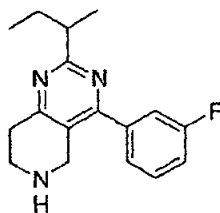
74

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 $[M+H]^+$.

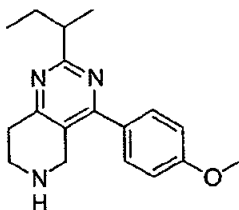
1H RMN (DMSO- d_6): 9.62 (s, 2H), 7.66-7.61 (m, 1 H), 7.51-7.39 (m, 3H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 6.3$, 2H), 2.93 (tq, $J = 6.9$, 7.4, 1 H), 1.86-1.75 (m, 1 H), 1.66-1.55 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 6.9$, 3H), 0.82 (t, $J = 7.4$, 3H).

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

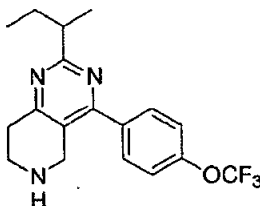
75

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

5

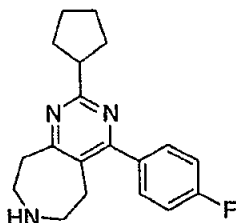
**EJEMPLO 45****2-sec-Butil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]**

10

pirimidina

15

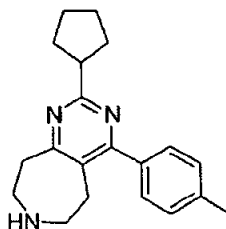
Los siguientes ejemplos 46-57 se prepararon como se describe en los ejemplos 1 y 2, utilizando éster 1-ter-butílico-éster 4-etílico de ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico (J. Het. Chem. 1992, 29(4), 779-786) en lugar de éster 1-ter-butílico-éster 3-etílico de ácido 4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico.

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

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), 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**

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}N_3$, 307.2;

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

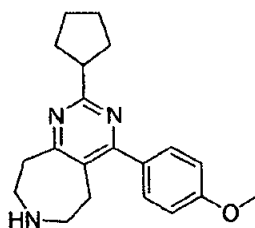
77

(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).

EJEMPLO 48

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

10



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

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

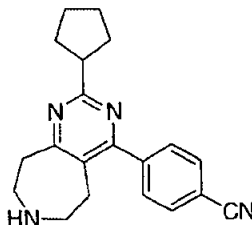
1H RMN ($CDCl_3$): 7.44 (d, $J = 8.9$, 2H), 6.98 (d, $J = 8.9$, 2H), 3.86
(s, 3H), 3.35-3.26 (m, 1 H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.12-2.05
15 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H).

EJEMPLO 49

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

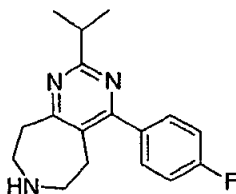
benzonitrilo

20



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

5

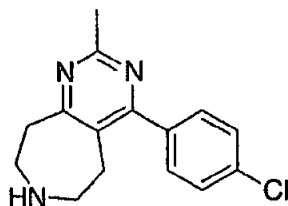
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}FN_3$, 285.16;m/z encontrada, 286.2 $[M+H]^+$.

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

15

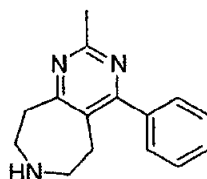
4-(4-Cloro-fenil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina

20

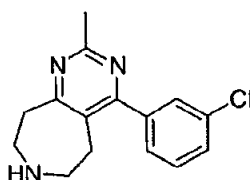
79

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**

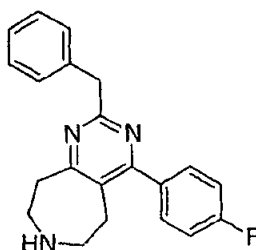
10



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 $[M+H]^+$.

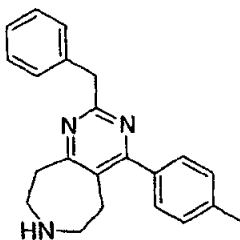
^1H RMN (CDCl_3): 7.44-7.42 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 4H).

5

EJEMPLO 55

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

10



EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3$, 329.19;

m/z encontrada, 330.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

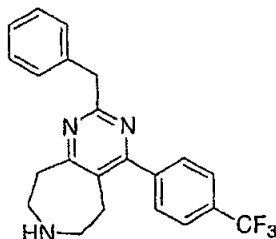
^1H RMN (CDCl_3): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

15

EJEMPLO 56

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

20



81

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

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

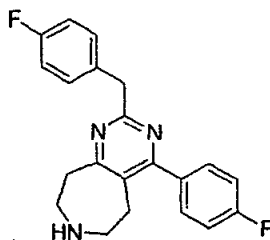
1H RMN ($CDCl_3$): 7.72 (d, J = 8.1, 2H), 7.55 (d, J = 8.0, 2H), 7.43 (d, J = 7.5, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H).

EJEMPLO 57

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

azepina

10



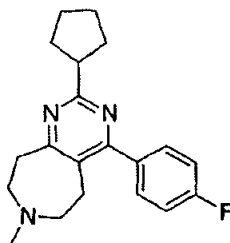
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{19}F_2N_3$, 351.15;

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).

82

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 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 título.

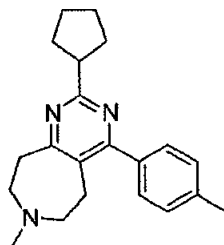
EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₀H₂₄FN₃, 325.20;
m/z encontrada, 326.4 [M+H]⁺.
¹H RMN (CDCl₃): 7.47 (dd, J = 5.4, 8.8, 2H), 7.15 (t, J = 8.7, 2H), 3.38-3.30 (m, 1 H), 3.20 (dd, J = 4.1, 6.3, 2H), 2.97 (dd, J = 4.2, 5.9, 2H), 2.71-2.70 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H).

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.

EJEMPLO 59

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



10

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

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

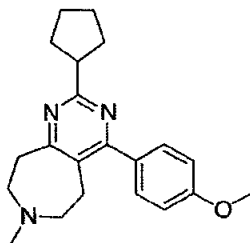
1H RMN ($CDCl_3$): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 3.35-3.26

(m, 1 H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.0-2.97 (m, 2H), 2.7-2.68 (m, 2H), 2.59 (m, 2H),

15 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).

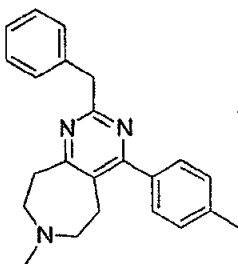
84

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 $[M+H]^+$.

85

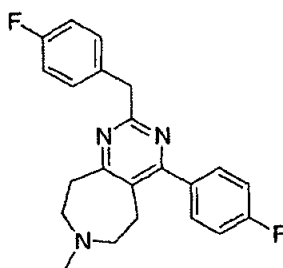
^1H RMN (CDCl_3): 7.43 (d, $J = 7.3$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 1 H), 4.26 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.66-2.65 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

5

EJEMPLO 62

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

10



EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3$, 365.17;

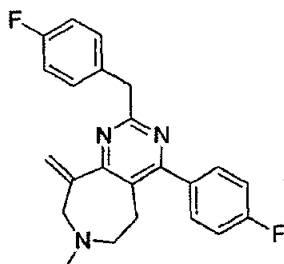
m/z encontrada, 366.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

^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).

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



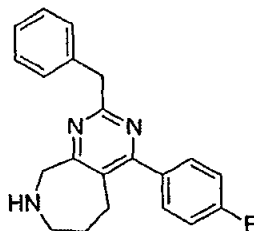
A una solución de éster ter-butílico de ácido 2-(4-fluoro-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepina-7-carboxílico en ácido fórmico se añadió paraformaldehído (10 equiv.). La mezcla se calentó at 80°C durante 6 hr. La mezcla se diluyó con agua y se basificó a pH ~10 con NaOH 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-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).

87

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

5

Paso A. Ester 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-
 10 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
 15 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-
 20 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

88

conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 1.

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

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

1H RMN ($DMSO-d_6$): 9.81 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 5.5, 8.7$, 2H),
 5 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).

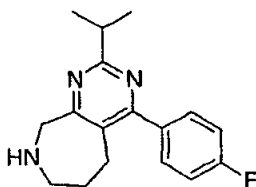
Los siguientes compuestos en los ejemplos 65-68 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 64.

10

EJEMPLO 65

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

15



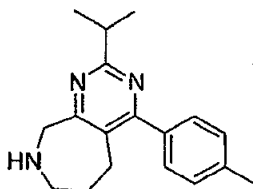
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}FN_3$, 285.16;

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

1H RMN ($DMSO-d_6$): 9.77 (s, 2H), 7.57 (dd, $J = 5.5, 8.7$, 2H),
 20 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;

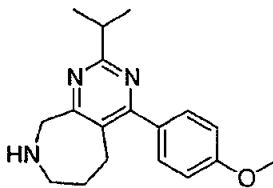
m/z encontrada, 282.4 $[M+H]^+$.

10

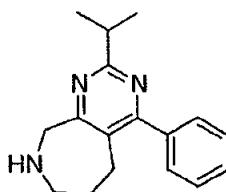
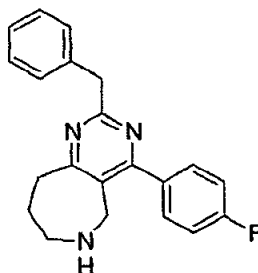
1H RMN ($DMSO-d_6$): 9.80 (s, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1 H), 3.90-2.98 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.9$, 6H).

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

20



90

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**

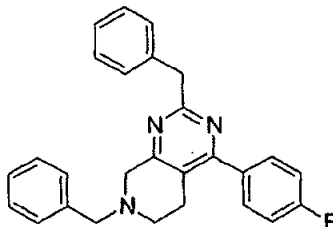
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 64 usando éster 1-ter-butilico-éster 3-etílico de ácido 4-oxo-azepan-1,3-dicarboxílico.

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-.36 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H).

91

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

5

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 SiO₂ (NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂).

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₇H₂₄FN₃, 409.2;

m/z encontrada, 410.5 [M+H]⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄): 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).

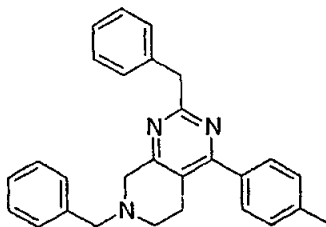
15

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

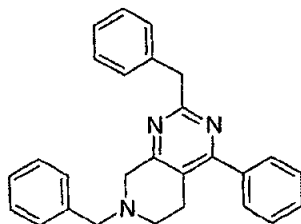
92

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**

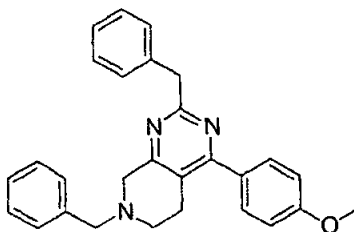
10



15

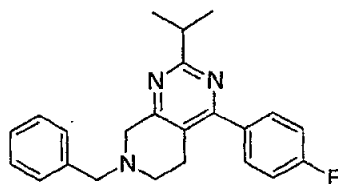
EJEMPLO 73**2,7-Dibencil-4-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

20

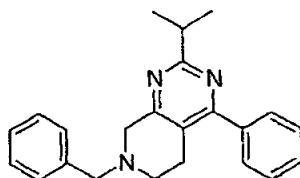


EJEMPLO 74**7-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]****pirimidina**

5

**EJEMPLO 75****7-Bencil-2-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina**

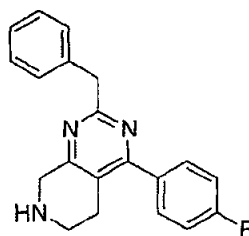
10



15

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

20



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).

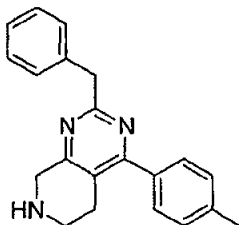
Los compuestos en los ejemplos 77-81 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 76.

15

EJEMPLO 77

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

20



EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₁H₂₁N₃, 315.17;

m/z encontrada, 316.4 [MH-H]⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄): 7.55-7.54 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.29-

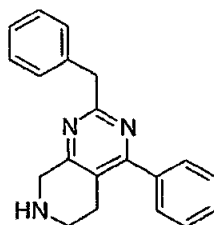
95

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).

EJEMPLO 78

5

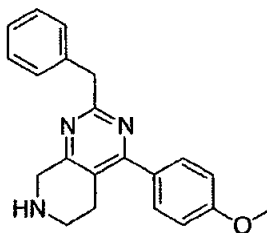
2-Bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-cl]pirimidina



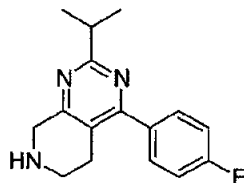
10

EJEMPLO 79

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



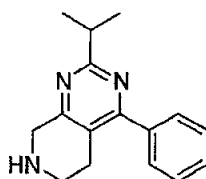
15

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

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

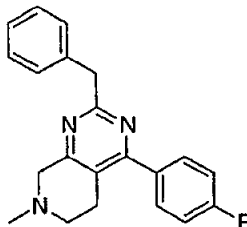
m/z encontrada, 272.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOH- d_4): 7.74-7.72 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 4.48
 10 (s, 2H), 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**

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

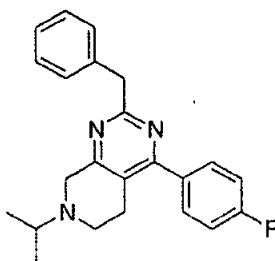
92

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;

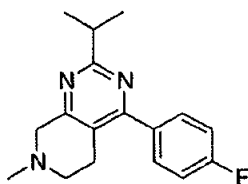
m/z encontrada, 334.4 $[M+H]^+$.

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;

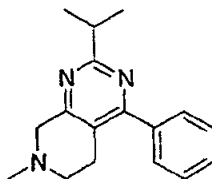
m/z encontrada, 286.3 $[M+H]^+$.

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

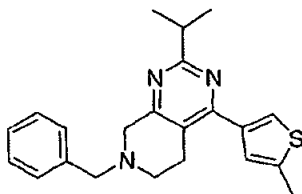
15

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

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



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.

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.

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

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

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,

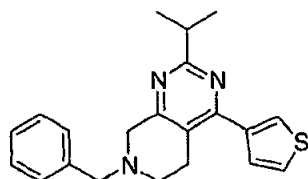
100

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**

5



10

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;

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-

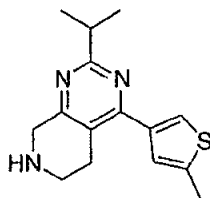
15

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).

EJEMPLO 88

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

20



Una solución de clorhidrato de 7-bencil-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 SiO₂ (NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂).

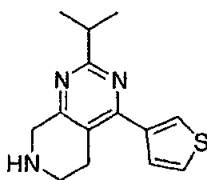
EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₅H₁₉N₃S, 273.13;

m/z encontrada, 274.3 [M+H]⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄): 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

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



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

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₄H₁₇N₃S, 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).

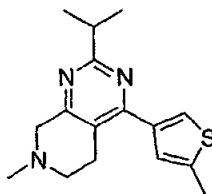
Los siguientes ejemplos 90-91 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 58.

5

EJEMPLO 90

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

10

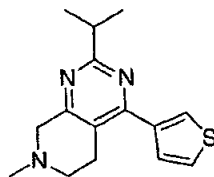


EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$, 287.15;

m/z encontrada, 288.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

^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).

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

5

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

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

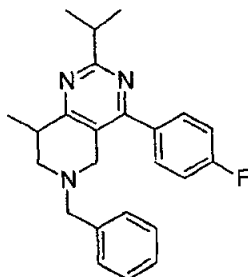
1H RMN ($MeOH-d_4$): 8.27 (t, $J = 1.8$, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.8$, 2H),
10 4.82-4.71 (m, 1H), 4.63-4.49 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 1H),
3.34-3.32 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$, 6H).

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
15 en lugar de clorhidrato de éster etílico de ácido 1-bencil-3-oxo-piperidin-4-
carboxílico.

104

EJEMPLO 92

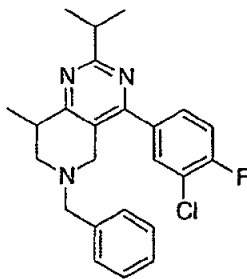
6-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



10

EJEMPLO 93

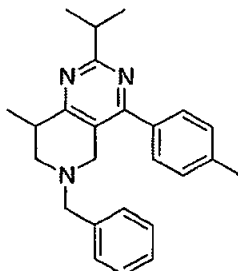
6-Bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



105

EJEMPLO 94**6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

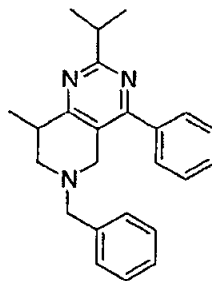
5



10

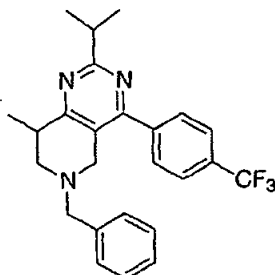
EJEMPLO 95**6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

15

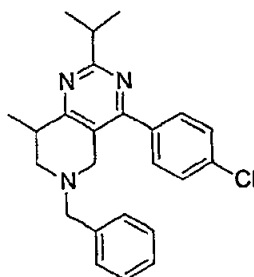


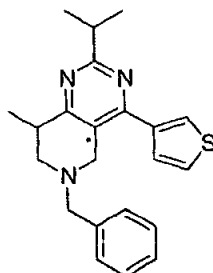
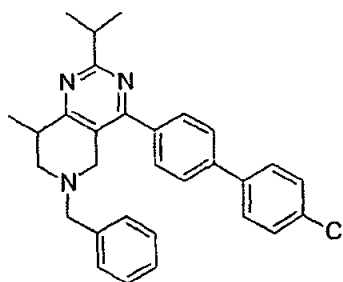
EJEMPLO 96

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

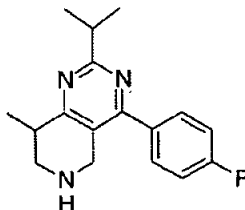
**EJEMPLO 97**

**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****EJEMPLO 99****6-Bencil-4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-isopropil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-****pirido[4,3-d]pirimidina**

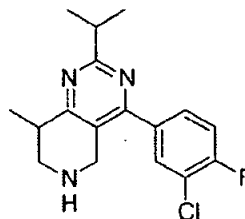
Los siguientes compuestos en los ejemplos 100-105 se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 76.

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 $[M+H]^+$.

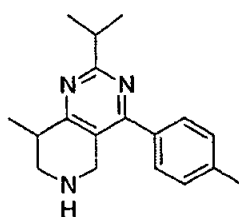
1H RMN (MeOH- d_4): 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.60-7.58 (m, 1 H), 7.46-

109

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

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



10

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

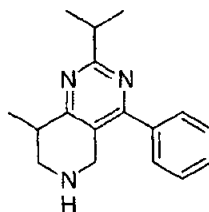
m/z encontrada, 282.4 $[M+H]^+$.

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).

15

EJEMPLO 103

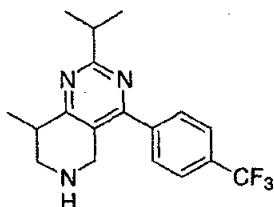
2-Isopropil-8-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



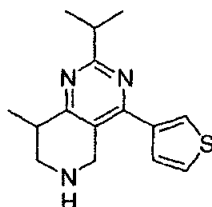
20

EJEMPLO 104**2-Isopropil-8-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

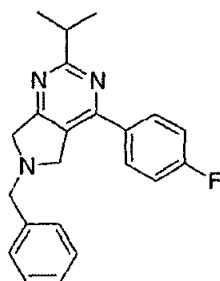
5

**EJEMPLO 105****2-Isopropil-8-metil-4-tiofen-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

15

**EJEMPLO 106****Clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-d]****pirimidina**

20



111

Paso A. 6-Bencil-2-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[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 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 secaron y se concentraron para dar 0.145 g (23%) del compuesto del título de sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

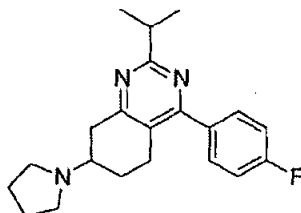
Pasos B y C. El compuesto del título se preparó de conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 1, pasos B y C.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₂₂H₂₂FN₃, 347.18;

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).

112

EJEMPLO 107**4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina**

5

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.

15

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

20

g del compuesto deseado.

CCD (SiO₂, 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

5 método descrito en el ejemplo 1, paso A.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₃H₁₈N₂O₃, 250.13;

m/z encontrada, 251.3 [M+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

10 preparó de conformidad con el método descrito en el ejemplo 1, paso B.

CCD (SiO₂, 25% de EtOAc/hexanos): R_f = 0.46.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₄H₁₇F₃N₂O₅S, 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 método descrito en el ejemplo 1, paso C.

CCD (SiO₂, 25% de EtOAc/hexanos): R_f = 0.40.

EM (IEA): masa exacta calculada para C₁₉H₂₁FN₂O₂, 328.16;

m/z encontrada, 329.3 [M+H]⁺.

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

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$, 284.13;

5 m/z encontrada, 285.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

EM (IEA): masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3$, 339.21;

15 m/z encontrada, 340.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

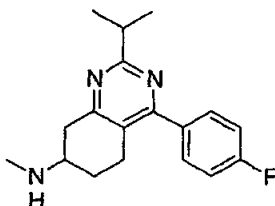
^1H RMN (CDCl_3): 7.59-7.54 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.0-2.93 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 4H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H).

20

115

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

5



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;

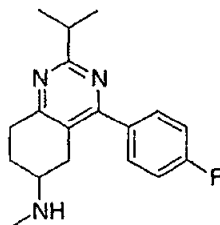
m/z encontrada, 300.4 $[M+H]^+$.

15

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, 6H).

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

20



116

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.

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

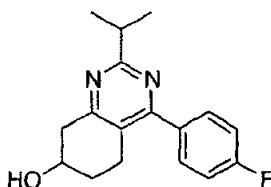
5 m/z encontrada, 300.4 $[M+H]^+$.

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), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.9$, 3H), 1.44 (d, $J = 6.9$, 3H).

10

EJEMPLO 110

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



15

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 $NaBH_4$ (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 CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó y se concentró. La cromatografía sobre SiO_2 (10 a 35% de EtOAc/hexanos) dio 0.98 g del compuesto del título.

20

CCD (SiO_2 , 50% de EtOAc/hexanos): $R_f = 0.18$.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}FN_2O$, 286.15;

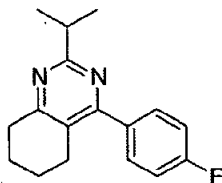
117

m/z encontrada, 287.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 111

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

5



El compuesto del título se obtuvo como un producto menor a
10 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.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}FN_2$, 270.15;

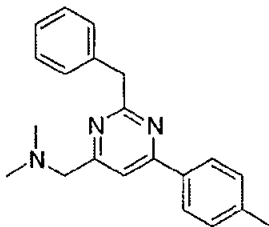
m/z encontrada, 271.3 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.59-7.55 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.21-3.13
15 (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).

EJEMPLO 112

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

20



118

Paso A. 2-Bencil-4-(tetrahydro-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 tetrahydro-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 $\cdot\text{H}_2\text{O}$. 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 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 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 (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 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^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).

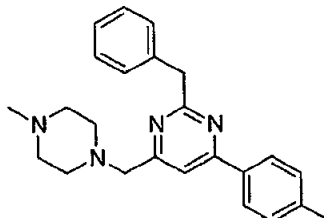
Los compuestos en los ejemplos 113-114 se prepararon usando

120

métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 112, con los cambios de sustituyente apropiados.

EJEMPLO 113

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



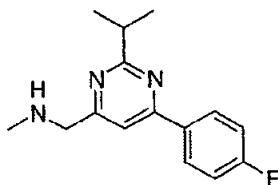
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}N_4$, 372.23;

m/z encontrada, 373.5 $[M+H]^+$.

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

EJEMPLO 114

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



Ester ter-butílico de ácido prop-2-inil-carbámico se convirtió a éster ter-butílico de ácido [6-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-pirimidin-4-ilmetil]-metil-

121

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;

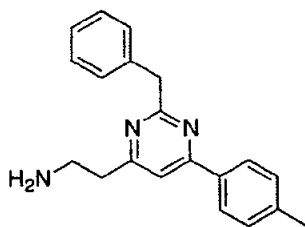
5 m/z encontrada, 260.3 $[M+H]^+$.

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).

10

EJEMPLO 115

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



15

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;

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

122

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%)

123

del compuesto del título.

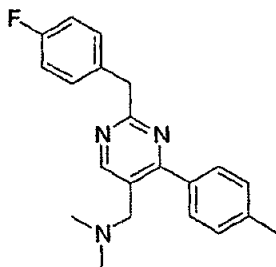
EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}N_3$, 303.17;

m/z encontrada, 304.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 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

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



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-metil-benzoil)-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 Et_3N (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 SiO_2 (5-20% de EtOAc/hexanos) para dar 0.560 g (74%) del compuesto del título.

124

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{21}H_{19}FN_2O_2$, 350.14;

m/z encontrada, 351.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 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).

Paso B. [2-(4-Fluoro-bencil)-4-p-tolil-pirimidin-5-il]-metanol. A una solución a $0^\circ C$ 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 SiO_2 (40-60% de EtOAc/hexanos) para dar 0.330 g (62%) del compuesto del título.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{19}H_{17}FN_2O$, 308.13;

m/z encontrada, 309.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 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).

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 $[M+H]^+$.

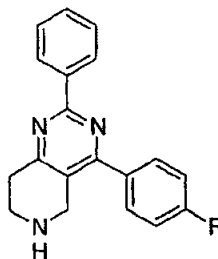
1H RMN ($CDCl_3$): 8.67 (s, 1 H), 7.69 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.40-7.36

125

(m, 2H), 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

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



10

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 $[M+H]^+$.

15 1H RMN ($CDCl_3$): 8.48-8.46 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 5.4$, 8.7, 2H), 7.49-7.45 (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).

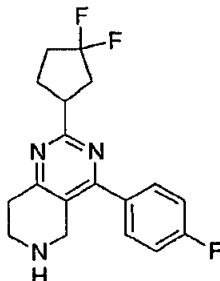
Los siguientes ejemplos 118-163 se pueden preparar de conformidad con los métodos descritos en los ejemplos anteriores.

20

126

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

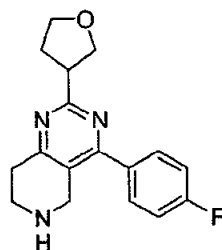
5



10

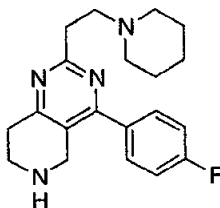
EJEMPLO 119**4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahidro-furan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

15

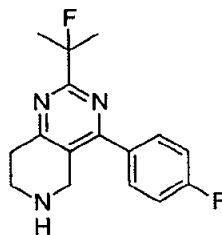


EJEMPLO 120**4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-piperidin-1-il-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

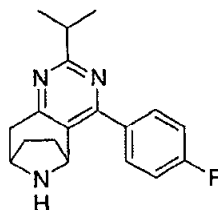
5

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



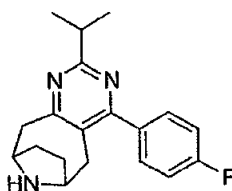
128

EJEMPLO 123

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

trieno

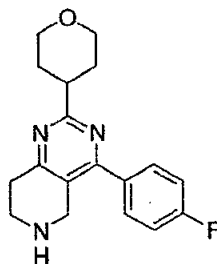
5

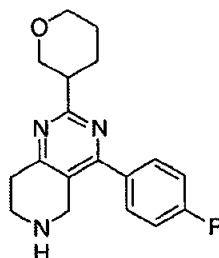
**EJEMPLO 124**

10 **4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]**

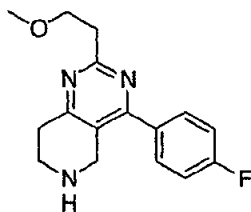
pirimidina

15



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

10

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

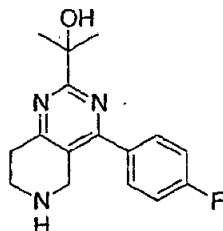
130

EJEMPLO 127

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

2-ol

5

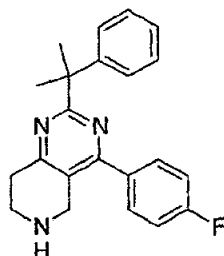
**EJEMPLO 128**

10

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

pirimidina

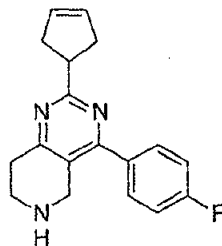
15

**EJEMPLO 129**

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

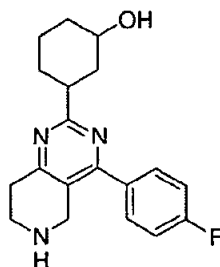
pirimidina

20



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

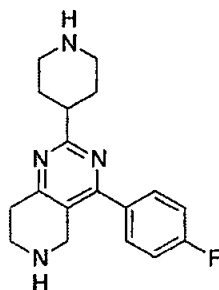
5



10

EJEMPLO 131**4-(4-Fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

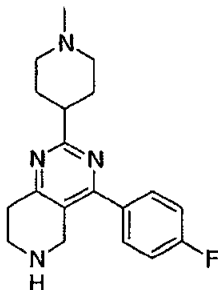
15



EJEMPLO 132

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

pirimidina

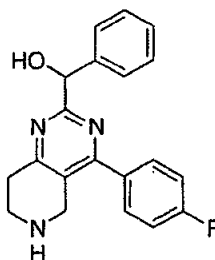


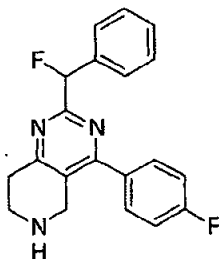
10

EJEMPLO 133

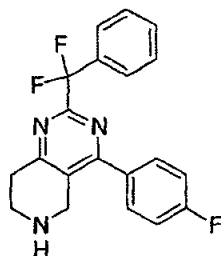
[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-fenil-

metanol

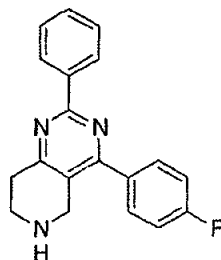


EJEMPLO 134**4-(4-Fluorofenil)-2-(fluoro-fenil-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina****EJEMPLO 135**

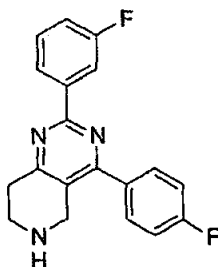
10

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

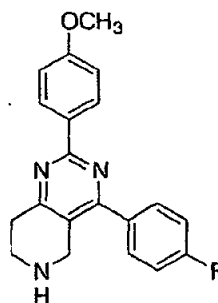
20

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

134

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

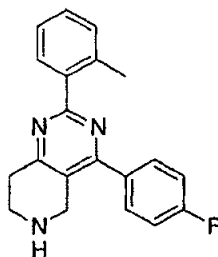
10

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

135

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

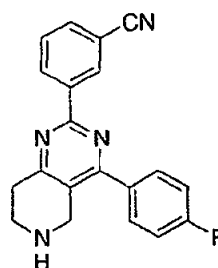
5

**EJEMPLO 140**

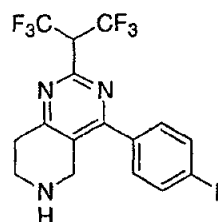
10

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**

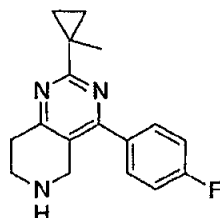
20



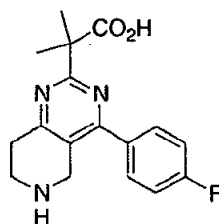
134

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

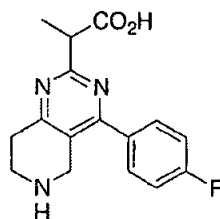
5

**EJEMPLO 143**10 **Acido 2-[4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-****metil-propiónico**

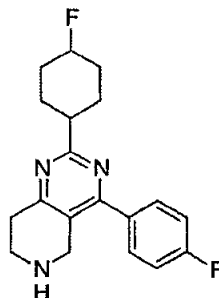
15

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

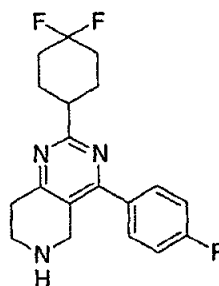
20



137

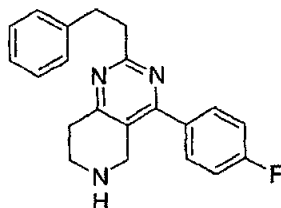
EJEMPLO 145**2-(4-Fluoro-ciclohexil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

10

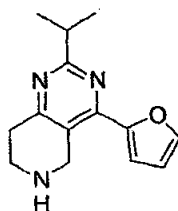
EJEMPLO 146**2-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

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**

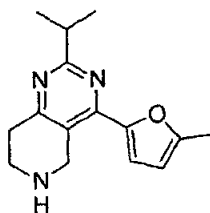
10



15

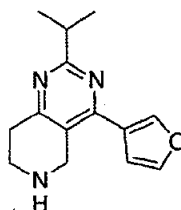
EJEMPLO 149**2-Isopropil-4-(5-metil-furan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

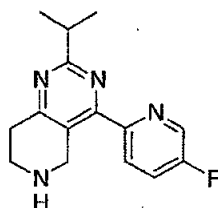


EJEMPLO 150**4-Furan-3-il-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

5

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

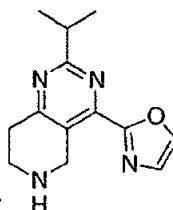
10

pirimidina

15

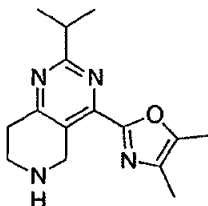
EJEMPLO 152**2-Isopropil-4-oxazol-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

20

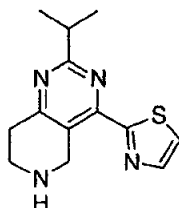


EJEMPLO 153**4-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

5

**EJEMPLO 154****2-Isopropil-4-tiazol-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

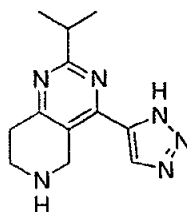
10



15

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

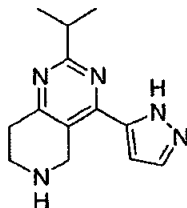
20



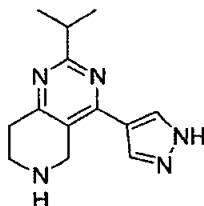
141

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

5

**EJEMPLO 157****2-Isopropil-4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina**

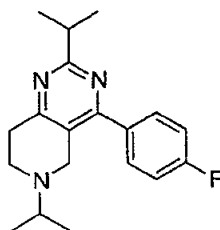
10



15

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

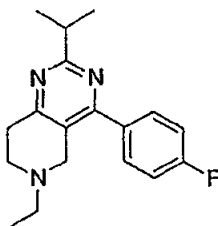
20



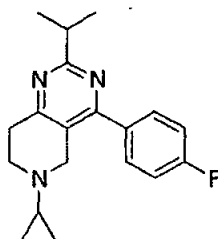
142

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

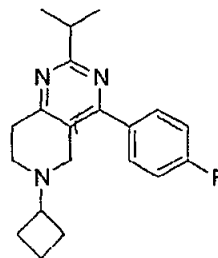
5

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

15

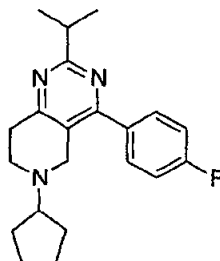
**EJEMPLO 161****6-Ciclobutil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]****pirimidina**

20



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

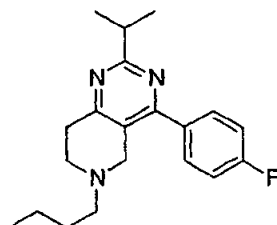
5

**EJEMPLO 163**

10

6-Butil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-di**pirimidina**

15

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

20

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-piperidin-4-ona (100 g, 0.71

144

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
 5 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-
 10 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;
 15 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-
 20 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 (MgSO₄) y se concentraron para dar el

145

compuesto del título crudo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

CLAP: $R_T = 8.11$ min.

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}FN_3O$, 313.16;

5 m/z encontrada, 314.0 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$; mezcla de rotámeros): 7.60-7.50 (m, 2H), 7.24-7.12 (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).

10 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 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 $pH > 12$. La solución básica se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 500

15 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 adicional.

CLAP: $RT = 6.89$ min.

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

20 m/z encontrada, 271.9 $[M+H]^+$.

146

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
10 precipitado se recogió por filtración y se 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;

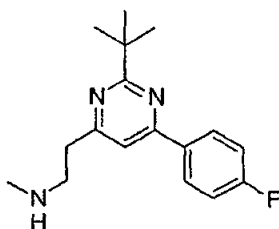
15 m/z encontrada, 271.9 [M+H]⁺.

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).

20 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, 41.61, 40.10, 38.77, 34.78, 25.33, 18.64.

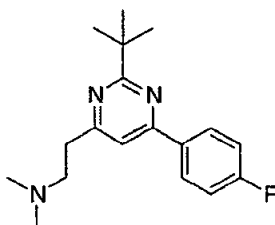
Los compuestos en los ejemplos 166-167 se prepararon usando métodos análogos a aquellos descritos en los ejemplos anteriores.

147

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

EM (IEA): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.18;

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.

148

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 Prussoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108), $CI_{50}/(1+[S]/K_d)$, en donde se usaron los

5 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.

10

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

15 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

20 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

149

concentración cada vez mayor de compuestos de prueba. La unión no específica se definió en presencia de 10 μ M 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
5 experimentos se llevaron a cabo por triplicado.

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
10 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 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
15 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 unión no específica se estimó en presencia de 10 μ M de risperidona. La incubación se terminó por filtración rápida sobre filtros Whatman GF/B pre-remojados en 0.1% de polietilenimina,
20 y un paso de lavado con 1 ml de regulador de pH de Tris-HCl enfriado con hielo, pH 7.4.

150

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

157

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
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
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
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
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

152

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
	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
10	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
	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
15	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
20	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
	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
	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
	166	NP	11	18	170	NP
	167	450	7	14	200	NP

NP = no probado

154

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

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.

15

CUADRO 2

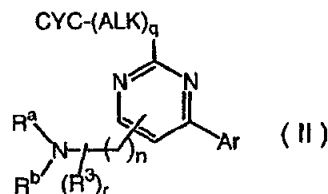
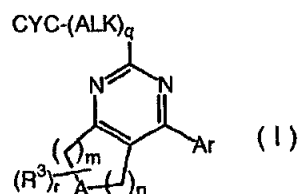
20

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

155

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de las fórmulas (I) o (II):



10 en donde m es 1, 2 ó 3; 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 C₁₋₇, o -cicloalquilo de C₃₋₇, 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

15 opcionalmente e independientemente sustituido con -alquilo de C₁₋₄; q es 0 ó 1; A es >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, o -CH₂-, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, y bencilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-

20 substituidos con R^e; R^e se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₂₋₄, -alquinilo de C₂₋₄, -cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, -OCF₃, -N(R^f)R^g (en donde R^f y R^g son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₄, o R^f y R^g tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o

157

piperazinilo), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2$ -alquilo de C_{1-7} (en donde R^h es $-H$ 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), $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo de C_{1-4} , $-CN$, $-COOH$, y $-COO$ -alquilo de C_{1-4} ; R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-alquilo$ de C_{1-7} , $-alquenilo$ de C_{3-7} , $-alquinilo$ 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} , $-alquenilo$ de C_{1-4} , o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con $-alquilo$ de C_{1-3} , $-OH$, o halógeno, o dos sustituyentes R^3 tomados juntos forman alquilenos de C_{2-5} opcionalmente sustituido con $-alquilo$ de C_{1-3} , $-OH$, 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 $-O$ -alquilenos 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^i se selecciona del grupo que consiste en $-alquilo$ de C_{1-7} , $-alquenilo$ de C_{2-7} , $-alquinilo$ de C_{2-7} , $-cicloalquilo$ de C_{3-7} , halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-7} , $-OCF_3$, $-O$ -alquenilo de C_{3-7} , $-O$ -alquinilo de C_{3-7} , $-N(R^j)R^k$ (en donde R^j y R^k son independientemente $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-4}), $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ - $SO_2N(R^j)R^k$,

- SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₆, -NO₂, -CN, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₇; 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 >O, >S, >NH, o >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene
- 5 hasta dos átomos de carbono adicionales opcionalmente reemplazados por -N=, opcionalmente mono- o di-sustituido con Rⁱ; 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 Rⁱ; y d) fenilo
- 10 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 Rⁱ; ALK es un alquilenos de C₁₋₇, alquenileno de C₂₋₇, alquinileno de C₂₋₇, cicloalquilenos de C₃₋₇, o cicloalquenileno de C₃₋₇ ramificado o no ramificado,
- 15 opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R^m; R^m es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₇, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -OCF₃, -N(R^p)R^s (en donde R^p y R^s son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₇), -C(O)N(R^p)R^s, -N(R^t)C(O)R^t, -N(R^t)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^t es -H o -alquilo de C₁₋₇), -S(O)₀₋₂-alquilo de C₁₋₆, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN,
- 20 -NO₂, -C(O)alquilo de C₁₋₇, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₇; 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-alquilenos de C₁₋₄-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-,

$-(CH_2)_{2-3}N(\text{alquilo de } C_{1-4})-$, o $-(CH_2)_{1-2}N(\text{alquilo de } C_{1-4})(CH_2)-$; 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
5 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}), $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^x es $-H$ o -alquilo de C_{1-7} , o dos R^x en el
10 mismo sustituyente tomados junto con la amida de unión forman un anillo de 4 a 6 miembros de otra manera alifáticos), $-N(SO_2\text{-alquilo de } C_{1-6})_2$, $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-6} , $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo de C_{1-6} , $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, y $-COO$ -alquilo de C_{1-7} ; ii) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto
15 de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por $>O$, $>S$, $>NH$, o $>N$ (alquilo de C_{1-4}), que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por $-N=$, 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
20 o dos átomos de carbono reemplazados por $-N=$, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^u ; y 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 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): (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 (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-.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 y n es 1.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 y n es 2.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 2 y n es 1.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 2 y n es 2.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 y n es 3.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque m es 3 y n es 1.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 1 en la fórmula (II).

5 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 2 en la fórmula (II).

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque q es 1.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $-N(R^a)R^b$ es amino, metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, ciclopropilamino, ciclopentilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $-N(R^a)R^b$ es amino, metilamino, dimetilamino o N-metilpiperazinilo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es $>NR^1$.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, butilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y bencilo, cada uno opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R^e .

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

162

caracterizado además porque R^1 , opcionalmente R^8 sustituido, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y bencilo.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es hidrógeno o metilo.

5 17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 , opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metileno, alilo, y bencilo.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque dos sustituyentes de R^3 tomados juntos forman etileno.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es metilo.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque r es 0, 1 ó 2.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque 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-
20 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.

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar, opcionalmente sustituido, se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

5 23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar se selecciona 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 ó 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-
10 [1,2,3]triazol-4-ilo, 2H-pirazol- 3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 4-piridilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 4'-clorobifenilo y 4-tetrazolilfenilo.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque ALK, opcionalmente sustituido, se selecciona

164

del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, sec-butileno, ter-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.

5 25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque ALK se selecciona del grupo que consiste en metileno, hidroximetileno, fluorometileno, difluorometileno, trifluorometilmetileno, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etileno, metoxycarbonilmetilo, metilcarbamoilmetilo, etileno, 2-dimetilaminoetileno, 2-
10 cianoetileno, 2-metoxietileno, 1-carboxi-etileno, propileno, 3-metoxycarbonilpropileno, 3-carboxipropileno, isopropileno, 1-fluoro-1-metil-etileno, 1-hidroxi-1-metil-etileno, 1-carboxi-1-metil-etileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, butileno, ter-butileno, sec-butileno, isobutileno, 4- hidroxibutileno, 4-metoxycarbonilbutileno, 4-carboxibutileno, 2-etilbutileno, isobutileno, 3-
15 metilbutileno, prop-2-inileno, but-3-enileno, pentileno, 5-hidroxipentileno, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclopentenileno, 3,3-difluoro-ciclopentileno, 3-hidroxi-ciclohexileno, 4-fluorociclohexileno, 4,4-difluoro-ciclohexileno y 1-metil-ciclopropileno.

20 26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque 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-

165

isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 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) 5 pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinonilo.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque CYC, opcionalmente sustituido, se selecciona 10 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 ó 3-ilo, 2-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.

15 28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque CYC₁ 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.

20 29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque CYC se selecciona 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-

166

- 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-metilfenilo, 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.

- 30.- 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; 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; 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; 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-

167

- tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 2-Bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 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; 2-Bencil-4-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina;
- 5 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; 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; 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; 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; 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; 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;
- 15 tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 2-Isopropil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 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; 2-
- 20 tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 2-Isopropil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 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; 2-

168

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; 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-
 5 tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 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-
 djpirimidina; 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-
 10 d]pirimidina; clorhidrato de 2-sec-Butil-4-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
 pirido[4,3-d]pirimidina; 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; 2-Ciclopentil-4-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 15 pirimido[4,5-d]azepina; 2-Ciclopentil-4-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepina; 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; 4-(4-Cloro-fenil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 20 pirimido[4,5-d]azepina; 2-Metil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepina; 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; 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; 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; 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; 2-(4-Fluoro-bencilo)-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-9-metilene-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina;

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

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

20 pirido[3,4-d]pirimidina; 7-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina; 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; 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; 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-
 5 Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-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; 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-
 10 pirido[3,4-d]pirimidina; 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-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; clorhidrato de
 15 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; 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-
 20 tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 6-Bencil-2-isopropil-8-metil-4-(4-trifluorometil-
 fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-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; 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; 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 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 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; 2-Isopropil-8-metil-4-tiofen-3-il-
 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; clorhidrato de 4-(4-Fluoro-fenil)-2-
 isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-
 10 pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina; clorhidrato de [4-(4-Fluoro-fenil)-2-
 isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-il]-metil-amina; clorhidrato de [4-(4-
 Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-6-il]-metil-amina; 4-(4-
 Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-ol; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-
 isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina; (2-Bencil-6-p-tolil-pirimidin-4-ilmetil)-
 15 dimetil-amina; 2-Bencil-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-6-p-tolil-pirimidina; [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; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-
 d]pirimidina; 2-(3,3-Difluoro-ciclopentilo)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
 20 pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahidro-furan-3-ilo)-5,6,7,8-
 tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-piperidin-1-il-etilo)-
 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 2-(1-Fiuoro-1-metil-etilo)-4-(4-fluoro-
 fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-fenil)-5-isopropil-

172

- 4,6,12-triaza-triciclo[7.2.1.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trieno; 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-(tetrahydro-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(tetrahydro-piran-3-ilo)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etilo)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-propan-2-ol; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-1-fenil-etilo)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 2-Ciclopent-3-enil-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexanol; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-piperidin-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; [4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-fenil-metanol; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(fluoro-fenil-metilo)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 2-(Difluoro-fenil-metilo)-4-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-o-tolil-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 3-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-benzonitrilo; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoronnetil-etilo)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-ciclopropilo)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina; ácido 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-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; 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; 4-Furan-
- 5 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; 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; 4-(4,5-Dimetil-oxazol-2-ilo)-2-isopropil-
- 10 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; 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; 4-(4-Fluoro-fenil)-2,6-diisopropil-5,6,7,8-
- 15 tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 6-Etil-4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina; 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; 6-Butil-4-(4-fluoro-
- 20 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.

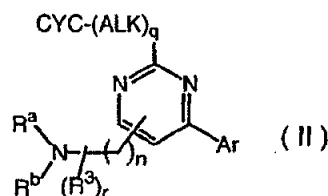
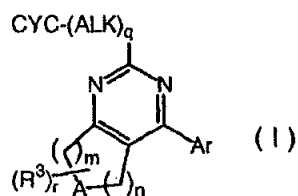
31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicha sal farmacéuticamente aceptable es una

174

sal de adición de amino efectiva.

32.- 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, glucoheptonato, lactiobionato y laurilsulfonato.

33.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de las fórmulas (I) o (II):



15

en donde m es 1, 2 ó 3; 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 C₁₋₇, o -cicloalquilo de C₃₋₇, 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 C₁₋₄; q es 0 ó 1; A es >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, o -CH₂-, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, y bencilo, en

20

175

donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituidos con R^e ; 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

5 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), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2$ -alquilo de C_{1-7} (en donde R^h es -H o -alquilo de C_{1-4} , o dos R^h en el mismo sustituyente tomados

10 junto con la amida de unión forman un anillo de 4 a 6 miembros de otra manera alifáticos), $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo de C_{1-4} , $-CN$, $-COOH$, y $-COO$ -alquilo de C_{1-4} ; R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo de C_{1-7} , -alquenilo de C_{3-7} , -alquinilo 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

15 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} , -alquenilo de C_{1-4} , o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con -alquilo de C_{1-3} , -OH, o halógeno, o dos sustituyentes R^3 tomados juntos forman alquilenos de C_{2-5} opcionalmente

20 sustituido con -alquilo de C_{1-3} , -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 $-O$ -alquilenos de C_{1-4} -O-

176

-(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)-, o
 -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en
 -alquilo de C₁₋₇, -alquenilo de C₂₋₇, -alquinilo de C₂₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇,
 halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₇, -OCF₃, -O-alquenilo de C₃₋₇, -O-
 5 alquinilo de C₃₋₇, -N(R^j)R^k (en donde R^j y R^k son independientemente -H o
 -alquilo de C₁₋₄), -C(O)N(R^j)R^k, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)SO₂-alquilo de C₁₋₆,
 -S(O)₀₋₂-SO₂N(R^j)R^k, -SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₆, -NO₂, -CN, -COOH, y
 -COO-alquilo de C₁₋₇; b) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que
 tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto
 10 de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH, o
 >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene hasta dos átomos de carbono adicionales
 opcionalmente reemplazados por -N=, opcionalmente mono- o di-sustituido
 con Rⁱ; 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
 15 uno o dos átomos de carbono reemplazados por -N=, opcionalmente mono- o
 di-sustituido con Rⁱ; 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 Rⁱ; ALK es un alquilenio
 20 de C₁₋₇, alquenilenio de C₂₋₇, alquinilenio de C₂₋₇, cicloalquilenio de C₃₋₇, o
 cicloalquenilenio de C₃₋₇ ramificado o no ramificado, opcionalmente mono-, di-
 o tri-sustituido con R^m; R^m es seleccionado del grupo que consiste en
 halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₇, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -OCF₃,

177

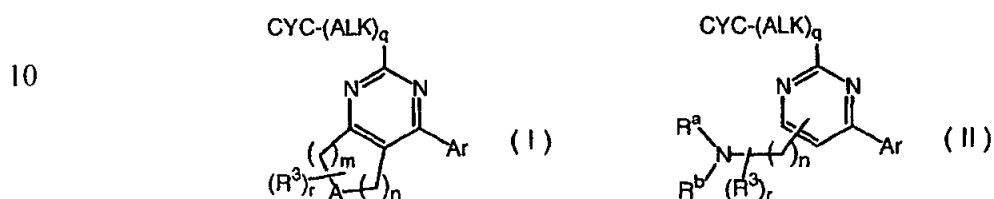
$-N(R^p)R^s$ (en donde R^p y R^s son independientemente $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-7}),
 $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2-alquilo$ de C_{1-6} (en donde R^t es $-H$ o
 $-alquilo$ de C_{1-7}), $-S(O)_{0-2}-alquilo$ de C_{1-6} , $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$,
 $-C(O)alquilo$ de C_{1-7} , $-COOH$, y $-COO-alquilo$ de C_{1-7} ; CYC es $-H$ o es un
5 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 $-O-alquilen$ de $C_{1-4}-O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$,
 $-(CH_2)_{2-3}N(alquilo \text{ de } C_{1-4})-$, o $-(CH_2)_{1-2}N(alquilo \text{ de } C_{1-4})(CH_2)-$; R^u se
selecciona del grupo que consiste en $-alquilo$ de C_{1-7} , $-cicloalquilo$ de C_{3-7} ,
10 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
15 sustituido con $-OH$ o $-alquilo$ de C_{1-7} , $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$,
 $-N(R^x)SO_2-alquilo$ de C_{1-6} (en donde R^x es $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-7} , 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), $-N-(SO_2-alquilo \text{ de } C_{1-6})_2$, $-S(O)_{0-2}-$
 $alquilo$ de C_{1-6} , $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)alquilo$ de C_{1-6} , $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$,
20 y $-COO-alquilo$ de C_{1-7} ; 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
 $>N(alquilo \text{ de } C_{1-4})$, que tiene hasta un átomo de carbono adicional

opcionalmente reemplazado por -N=, 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 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 C_{1-4}), 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 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): (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 $>NR^1$, entonces R^1 no es -alquilo de C_{1-4} 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 $-CH_2-$; y (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 $-CH_2-$.

34.- Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC seleccionado del grupo que consiste en: trastornos del sueño, depresión/ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos psicóticos, trastorno obsesivo-compulsivo,

179

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, abuso de alcohol, trastornos adictivos, náusea, inflamación, hipertensión centralmente mediada, perturbaciones del sueño/vigilia, desarreglo psicofísico, y anormalidades del ritmo cardíaco en mamíferos, que comprende el paso de administrar a un mamífero que padece el mismo una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de las fórmulas (I) o (II):



en donde m es 1, 2 ó 3; 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 C₁₋₇, o -cicloalquilo de C₃₋₇, 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 C₁₋₄; q es 0 ó 1; A es >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, o -CH₂-, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, y bencilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituidos con R^e; R^e se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₂₋₄, -alquinilo de C₂₋₄, -cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, -CF₃, -

15

20

180

OH, -O-alquilo de C₁₋₄, -OCF₃, -N(R^f)R⁹ (en donde R^f y R⁹ son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₄, o R^f y R⁹ tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo), -C(O)N(R^f)R⁹, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂-alquilo de C₁₋₇ (en 5 donde R^h es -H o -alquilo de C₁₋₄, 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), -S(O)₀₋₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂N(R^f)R⁹, -SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₄, -CN, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₄; R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -alquenilo 10 de C₃₋₇, -alquinilo de C₃₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, -alquilo de C₁₋₇-cicloalquilo de C₃₋₇, y cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, 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; R³ es -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₁₋₄, o bencilo, cada uno 15 opcionalmente sustituido con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno, o dos sustituyentes R³ tomados juntos forman alquilenos de C₂₋₅ opcionalmente sustituido con -alquilo de C₁₋₃, -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 20 Rⁱ o di-sustituido en carbonos adyacentes con -O-alquilenos de C₁₋₄-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂.NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)-, o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₇, -alquenilo de C₂₋₇, -alquinilo de C₂₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇,

halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-7} , $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}$ -alquenilo de C_{3-7} , $-\text{O}$ -
 alquinilo de C_{3-7} , $-\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$ (en donde R^j y R^k son independientemente $-\text{H}$ o
 $-\text{alquilo}$ 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
 5 $-\text{COO}$ -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 $-\text{N}=\text{}$, opcionalmente mono- o di-sustituido
 10 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 $-\text{N}=\text{}$, 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,
 15 oxazolilo, y tetrazolilo, en donde la porción sustituida resultante es
 opcionalmente además mono-, di-, o tri-sustituida con R^i ; ALK es un alquilenio
 de C_{1-7} , alquenileno de C_{2-7} , alquinileno de C_{2-7} , cicloalquileno de C_{3-7} , o
 cicloalquenileno 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
 20 halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-7} , $-\text{O}$ -cicloalquilo de C_{3-7} , $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{N}(\text{R}^p)\text{R}^s$ (en donde R^p y R^s son independientemente $-\text{H}$ o $-\text{alquilo}$ de C_{1-7}),
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^p)\text{R}^s$, $-\text{N}(\text{R}^t)\text{C}(\text{O})\text{R}^t$, $-\text{N}(\text{R}^t)\text{SO}_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^t es $-\text{H}$ o
 $-\text{alquilo}$ de C_{1-7}), $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alquilo de C_{1-6} $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^p)\text{R}^s$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

-C(O)alquilo de C₁₋₇, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₇; 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-alquilenos de C₁₋₄-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-,

5 -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)-, o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^u se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, fenilo, bencilo, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₇, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -O-fenilo, -O-bencilo, -OCF₃, -N(R^v)R^w (en donde R^v y R^w son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₇, o R^v y R^w tomados junto con el

10 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 C₁₋₇), -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

15 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, -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

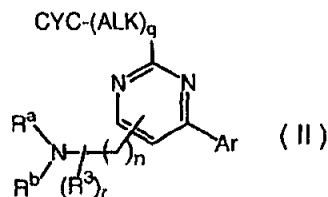
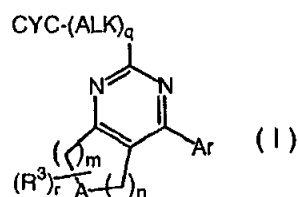
20 >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por -N=, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^u; iii) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno

o dos átomos de carbono reemplazados por $-N=$, opcionalmente mono- o disustituido con R^u ; y 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 C_{1-4}), 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 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.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 34, en donde dicho trastorno del SNC se selecciona del grupo que consiste en: depresión/ansiedad, trastornos del sueño y anormalidades del ritmo cardíaco.

36.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en: 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 en mamíferos, que comprende el paso de administrar a un mamífero que padece el mismo una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de las fórmulas (I) o (II):

184



- 5 en donde m es 1, 2 ó 3; 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 C₁₋₇, o -cicloalquilo de C₃₋₇, 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
- 10 opcionalmente e independientemente sustituido con -alquilo de C₁₋₄; q es 0 ó 1; A es >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, o -CH₂-, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, y bencilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-
- 15 substituidos con R^e; R^e se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₂₋₄, -alquinilo de C₂₋₄, -cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, -OCF₃, -N(R^f)R^g (en donde R^f y R^g son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₄, o R^f y R^g tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂-alquilo de C₁₋₇ (en
- 20 donde R^h es -H o -alquilo de C₁₋₄, 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), -S(O)₀₋₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₄, -CN, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₄; R^c y R^d se seleccionan

185

independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -alquenilo de C₃₋₇, -alquinilo de C₃₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, -alquilo de C₁₋₇-cicloalquilo de C₃₋₇, y cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, o R^c y R^d tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o

5 piperazinilo, en donde cada R^c y R^d es opcionalmente e independientemente sustituido con R^e; R³ es -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₁₋₄, o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno, o dos sustituyentes R³ tomados juntos forman alquilenos de C₂₋₅ opcionalmente sustituido con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; r es 0 o es un entero menor

10 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 Rⁱ o di-sustituido en carbonos adyacentes con -O-alquilenos de C₁₋₄-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂.NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)-, o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-, Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo

15 de C₁₋₇, -alquenilo de C₂₋₇, -alquinilo de C₂₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₇, -OCF₃, -O-alquenilo de C₃₋₇, -O-alquinilo de C₃₋₇, -N(R^j)R^k (en donde R^j y R^k son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₄), -C(O)N(R^j)R^k, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)SO₂-alquilo de C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-SO₂N(R^j)R^k, -SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₆, -NO₂, -CN, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₇; b) un

20 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 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

5 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} , alquenileno de C_{2-7} , alquinileno de C_{2-7} , cicloalquileo de C_{3-7} , o cicloalquenileno de C_{3-7} ramificado o no ramificado,

10 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} , $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$,

15 $-NO_2$, $-C(O)$ 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

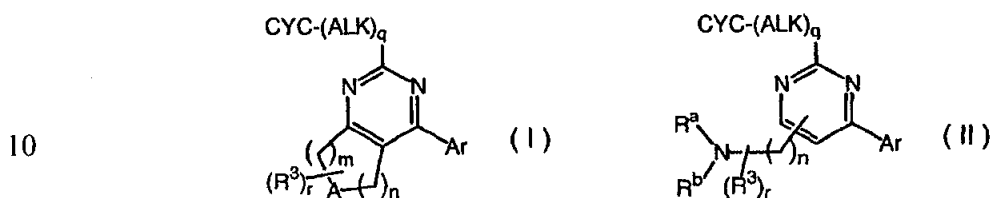
20 selecciona del grupo que consiste en $-$ alquilo de C_{1-7} , $-$ cicloalquilo de C_{3-7} , fenilo, bencilo, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-7} , $-O$ -cicloalquilo de C_{3-7} , $-O$ -fenilo, $-O$ -bencilo, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (en donde R^v y R^w son independientemente $-H$ o $-$ 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} , $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2-alquilo$ de C_{1-6} (en donde R^x es $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-7} , 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), $-N-(SO_2-alquilo$ de $C_{1-6})_2$, $-S(O)_{0-2}-alquilo$ de C_{1-6} , $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)alquilo$ de C_{1-6} , $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, y $-COO-alquilo$ de C_{1-7} ; 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 $C_{1-4})$, que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por $-N=$, 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 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 $C_{1-4})$, 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 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,

188

ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

37.- Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno ocular seleccionado del grupo que consiste en: glaucoma, neuritis óptica, retinopatía diabética, edema retinal, y degeneración macular relacionada con la edad en mamíferos, que comprende el paso de administrar a un mamífero que padece el mismo una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de las fórmulas (I) o (II):



en donde m es 1, 2 ó 3; 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 C₁₋₇, o -cicloalquilo de C₃₋₇, 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 C₁₋₄; q es 0 ó 1; A es >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, o -CH₂-, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, y bencilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-substituidos con R^e; R^e se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₂₋₄, -alquinilo de C₂₋₄, -cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, -OCF₃, -N(R^f)R^g (en donde R^f y R^g son

15

20

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), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2$ -alquilo de C_{1-7} (en donde R^h es -H o -alquilo de C_{1-4} , o dos R^h en el mismo sustituyente tomados

5 junto con la amida de unión forman un anillo de 4 a 6 miembros de otra manera alifáticos), $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo de C_{1-4} , $-CN$, $-COOH$, y $-COO$ -alquilo de C_{1-4} ; R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo de C_{1-7} , -alquenilo de C_{3-7} , -alquinilo de C_{3-7} , -cicloalquilo de C_{3-7} , -alquilo de C_{1-7} -cicloalquilo de

10 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} , -alquenilo de C_{1-4} , o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con -alquilo de C_{1-3} , -OH, o halógeno, o dos

15 sustituyentes R^3 tomados juntos forman alquilenos de C_{2-5} opcionalmente sustituido con -alquilo de C_{1-3} , -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 $-O$ -alquilenos de C_{1-4} -O-,

20 $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}.NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N$ (alquilo de $C_{1-4})$ -, o $-(CH_2)_{1-2}N$ (alquilo de $C_{1-4})(CH_2)$ -; R^i se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_{1-7} , -alquenilo de C_{2-7} , -alquinilo de C_{2-7} , -cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, $-CF_3$, -OH, -O-alquilo de C_{1-7} , $-OCF_3$, -O-alquenilo de C_{3-7} , -O-alquinilo de C_{3-7} ,

$-N(R^j)R^k$ (en donde R^j y R^k son independientemente $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-4}),
 $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2-alquilo$ de C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}SO_2N(R^j)R^k$,
 $-SCF_3$, $-C(O)alquilo$ de C_{1-6} , $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, y $-COO-alquilo$ de C_{1-7} ; b) un
 grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo,
 5 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 $C_{1-4})$, 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
 10 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
 15 R^i ; ALK es un alquilenos de C_{1-7} , alquenileno de C_{2-7} , alquinileno de C_{2-7} ,
 cicloalquilenos de C_{3-7} , o cicloalquenileno 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 $-alquilo$
 20 de C_{1-7}), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^l)C(O)R^l$, $-N(R^l)SO_2-alquilo$ de C_{1-6} (en donde R^l
 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,

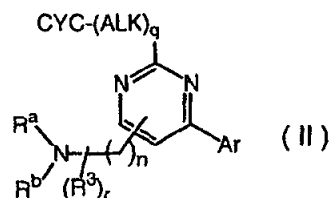
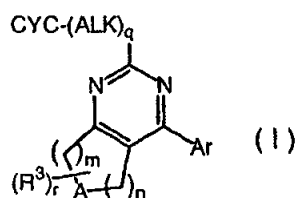
191

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} ,
 5 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
 10 sustituido con $-OH$ o -alquilo de C_{1-7}), $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$,
 $-N(R^x)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^x es $-H$ o -alquilo de C_{1-7} , 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), $-N(SO_2$ -alquilo de $C_{1-6})_2$, $-S(O)_{0-2}$ -
 alquilo de C_{1-6} , $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo de C_{1-6} , $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$,
 15 y $-COO$ -alquilo de C_{1-7} ; 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 C_{1-4}), que tiene hasta un átomo de carbono adicional
 opcionalmente reemplazado por $-N=$, opcionalmente mono- o di-sustituido con
 20 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 iv) un anillo heterocíclico no aromático que tiene 4 a 8

192

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 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.

38.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en: depresión/ansiedad, trastornos del sueño, desarreglo psicofísico, migraña, incontinencia urinaria, motilidad gástrica y trastornos intestinales irritables en mamíferos, que comprende el paso de administrar a un mamífero que padece el mismo una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de las fórmulas (I) o (II):



en donde m es 1, 2 ó 3; 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 C₁₋₇, o -cicloalquilo de C₃₋₇, o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo,

193

morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo, en donde cada R^a y R^b es
 opcionalmente e independientemente sustituido con -alquilo de C_{1-4} ; q es 0 ó
 1; A es $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHOH$, o $-CH_2-$, en donde R^1 se selecciona del
 grupo que consiste en -H, -alquilo de C_{1-7} , -cicloalquilo de C_{3-7} , y bencilo, en
 5 donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-
 sustituidos con R^e ; 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} , $-OCF_3$, $-N(R^f)R^9$ (en donde R^f y R^9 son
 independientemente -H o -alquilo de C_{1-4} , o R^f y R^9 tomados junto con el
 10 nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o
 piperazinilo), $-C(O)N(R^f)R^9$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2$ -alquilo de C_{1-7} (en
 donde R^h es -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), $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2N(R^f)R^9$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo
 15 de C_{1-4} , $-CN$, $-COOH$, y $-COO$ -alquilo de C_{1-4} ; R^c y R^d se seleccionan
 independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo de C_{1-7} , -alquenilo
 de C_{3-7} , -alquinilo 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
 20 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} , -alquenilo de C_{1-4} , o bencilo, cada uno
 opcionalmente sustituido con -alquilo de C_{1-3} , -OH, o halógeno, o dos
 sustituyentes R^3 tomados juntos forman alquilenilo de C_{2-5} opcionalmente

sustituido con -alquilo de C₁₋₃, -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 Rⁱ o di-sustituido en carbonos adyacentes con -O-alquilenos de C₁₋₄-O-,

5 -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂.NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)-, o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₇, -alquenilo de C₂₋₇, -alquinilo de C₂₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₇, -OCF₃, -O-alquenilo de C₃₋₇, -O-alquinilo de C₃₋₇, -N(R^j)R^k (en donde R^j y R^k son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₄),

10 -C(O)N(R^j)R^k, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)SO₂-alquilo de C₁₋₆, -S(O)₀₋₂--SO₂N(R^j)R^k, -SCF₃, -C(O)alquilo de C₁₋₆, -NO₂, -CN, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₇; 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 >O, >S, >NH, o >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene

15 hasta dos átomos de carbono adicionales opcionalmente reemplazados por -N=, opcionalmente mono- o di-sustituido con Rⁱ; 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 Rⁱ; y d) fenilo

20 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 Rⁱ; ALK es un alquilenos de C₁₋₇, alquenileno de C₂₋₇, alquinileno de C₂₋₇,

195

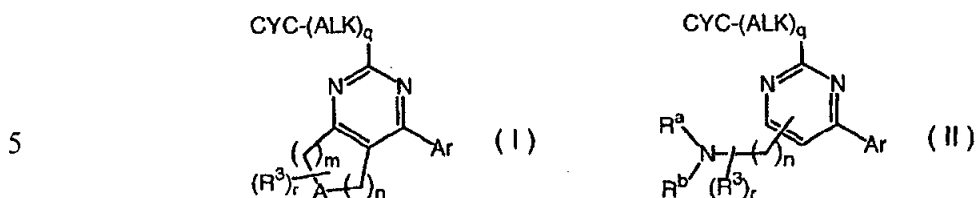
cicloalquileo de C₃₋₇, o cicloalquenileo de C₃₋₇ ramificado o no ramificado, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R^m; R^m es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₇, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -OCF₃, -N(R^p)R^s (en donde R^p y R^s son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₇), -C(O)N(R^p)R^s, -N(R^t)C(O)R^t, -N(R^t)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^t es -H o -alquilo de C₁₋₇), -S(O)₀₋₂-alquilo de C₁₋₆, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)alquilo de C₁₋₇, -COOH, y -COO-alquilo de C₁₋₇; 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 C₁₋₄-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)-, o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^u se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, fenilo, bencilo, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₇, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -O-fenilo, -O-bencilo, -OCF₃, -N(R^v)R^w (en donde R^v y R^w son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₇, 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 C₁₋₇), -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, -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=, 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 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 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.

39.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en: depresión/ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos psicóticos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del humor, trastornos de estrés post-traumático, perturbaciones del sueño, disfunción sexual, trastornos de alimentación, migraña, trastornos adictivos y trastornos vasculares periféricos en mamíferos, que comprende el

197

paso de administrar a un mamífero que padece el mismo una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de las fórmulas (I) o (II):



en donde m es 1, 2 ó 3; 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 C₁₋₇, o -cicloalquilo de C₃₋₇, 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 C₁₋₄; q es 0 ó 1; A es >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, o -CH₂-, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo de C₁₋₇, -cicloalquilo de C₃₋₇, y bencilo, en donde cada alquilo, cicloalquilo o bencilo es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituidos con R^e; R^e se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁₋₄, -alquenilo de C₂₋₄, -alquinilo de C₂₋₄, -cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, -CF₃, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, -OCF₃, -N(R^f)R⁹ (en donde R^f y R⁹ son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₄, o R^f y R⁹ tomados junto con el nitrógeno de unión forman piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo), -C(O)N(R^f)R⁹, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂-alquilo de C₁₋₇ (en donde R^h es -H o -alquilo de C₁₋₄, 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

198

manera alifáticos), $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo de C_{1-4} , $-CN$, $-COOH$, y $-COO$ -alquilo de C_{1-4} ; R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-alquilo$ de C_{1-7} , $-alquenilo$ de C_{3-7} , $-alquinilo$ 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} , $-alquenilo$ de C_{1-4} , o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con $-alquilo$ de C_{1-3} , $-OH$, o halógeno, o dos

10 sustituyentes R^3 tomados juntos forman alquilenilo de C_{2-5} opcionalmente sustituido con $-alquilo$ de C_{1-3} , $-OH$, 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 $-O$ -alquilenilo de C_{1-4} - O -,

15 $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(alquilo de C_{1-4})$ -, o $-(CH_2)_{1-2}N(alquilo de C_{1-4})(CH_2)$ -; R^i se selecciona del grupo que consiste en $-alquilo$ de C_{1-7} , $-alquenilo$ de C_{2-7} , $-alquinilo$ de C_{2-7} , $-cicloalquilo$ de C_{3-7} , halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-7} , $-OCF_3$, $-O$ -alquenilo de C_{3-7} , $-O$ -alquinilo de C_{3-7} , $-N(R^j)R^k$ (en donde R^j y R^k son independientemente $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-4}),

20 $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)$ alquilo de C_{1-6} , $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, y $-COO$ -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 $>O$, $>S$, $>NH$, o $>N$ (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} , alquenileno de C_{2-7} , alquinileno de C_{2-7} , cicloalquileo de C_{3-7} , o cicloalquenileno 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}), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^l)C(O)R^l$, $-N(R^l)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^l 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} ,

200

-O-fenilo, -O-bencilo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$ (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

5 sustituido con -OH o -alquilo de C_{1-7}), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^x es -H o -alquilo de C_{1-7} , 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), $-\text{N}(\text{SO}_2\text{-alquilo de } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alquilo de C_{1-6} , $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo de C_{1-6} , $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$,

10 y $-\text{COO}$ -alquilo de C_{1-7} ; 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 $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$, o $>\text{N}$ (alquilo de C_{1-4}), que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por $-\text{N}=\text{}$, opcionalmente mono- o di-sustituido con

15 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 $-\text{N}=\text{}$, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^u ; y iv) un anillo heterocíclico no aromático que tiene 4 a 8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo no

20 adyacentes seleccionados del grupo que consiste en O, S, $-\text{N}=\text{}$, $>\text{NH}$, y $>\text{N}$ (alquilo de C_{1-4}), 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 puente, que tiene 0 a 5 sustituyentes R^u , y

201

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.

40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 isotópicamente marcado para ser detectable por PET o SPECT.

41.- 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).

10 42.- 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.

43.- 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
15 misma.

202

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/019083 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/505 (2006.01) C07D 487/18 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 239/74 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/029437

(22) International Filing Date: 27 July 2006 (27.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/705,719 4 August 2005 (04.08.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DVORAK, Curt, A. [US/US]; 7657 Angeleno Road, San Diego, CA 92126 (US). RUDOLPH, Dale, A. [US/US]; 12721 Alondra Court, San Diego, CA 92128 (US). SHIREMAN, Brock, T. [US/US]; 3819 Creststone Place, San Diego, CA 92130 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

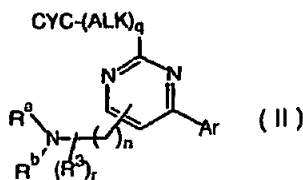
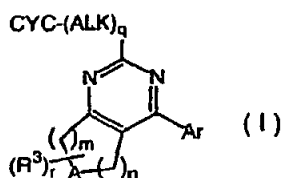
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: PYRIMIDINE COMPOUNDS AS SEROTONIN RECEPTOR MODULATORS



(57) Abstract: Certain pyrimidine-containing compounds are serotonin receptor modulators useful in the treatment of serotonin-mediated diseases.

WO 2007/019083 A1

203

Facsimile Transmission

*This company uses RightFAX® fax
server software from RightFAX, Inc.*

From: Name: USPTO ASSIGNMENT DIVISION
Fax Number:
Voice Phone: 703-308-9723

To: Name: PHILIP S. JOHNSON, ESQ.
Company: CHIEF PATENT COUNSEL
Fax Number: 17325245575
Voice Phone:

Fax Notes:

Pg#	Description
1	Cover Page
2	311.TXT
4	Document 1, Batch 530078

PTAS FAX PROCESSING

Date and time of transmission: Tuesday, November 29, 2005 7:04:30 AM
Number of pages including this cover sheet: 04

A RightFAX® Communicated Document

204

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

NOVEMBER 29, 2005

PTAS

700211744A~~*700211744A*~~

PHILIP S. JOHNSON, ESQ.
CHIEF PATENT COUNSEL
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 09/20/2005

REEL/FRAME: 016821/0667

NUMBER OF PAGES: 7

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:

DVORAK, CURT A.

DOC DATE: 07/26/2005

ASSIGNOR:

RUDOLPH, DALE A.

DOC DATE: 07/26/2005

ASSIGNOR:

SHIREMAN, BROCK T.

DOC DATE: 07/26/2005

ASSIGNEE:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
BEERSE, BELGIUM B-2340

205

016821/0667 PAGE 2

SERIAL NUMBER: 60705719

FILING DATE: 08/04/2005

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: PYRIMIDINE COMPOUNDS AS SEROTONIN RECEPTOR MODULATORS

STEVEN POST, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

206

09/20/2005
700211744Form PTO-1595 (Rev. 06/04)
OMB No. 06451-0027 (exp. 6/30/2006)U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY**

To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached documents or the new address(es) below.

1. Name of conveying party(ies)/Execution Date(s):Curt A. Dvorak
Dale A. Rudolph
Brock T. Shreman

Execution Date(s) July 26, 2005

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No**2. Name and address of receiving party(ies):**

Name: Janssen Pharmaceutica, N.V.

Street Address:
Turnhoutseweg 30City: Beerse
Country: Belgium Zip: B-2340Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No**3. Nature of conveyance:**

- ☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Government Interest Assignment
☐ Executive Order 9424, Confirmatory License
☐ Other

4. Application or patent number(s):☐ This document is being filed together with a new application.

A. Patent Application No.(s)

60/705,719

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No**5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:**Philip S. Johnson, Esq.
Chief Patent Counsel
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
Phone: (732) 2169
Fax: (732) 524-2808
Email Address: jharbou@corus.jnj.com**6. Total number of applications & patents involved:**1**7. Total fee (37 CFR 1.21(h) & 3.41) \$40.00**☒ Authorized to be charged to Deposit Account**8. Payment Information**

Deposit Account Number: 10-0750/PRO2511/JWH

9. Signature

Signature

September 20, 2005

Date

Ralph R. Palo

Name of Person Signing

Total number of pages including cover sheet,
attachments, and document: 7Documents to be recorded (including cover sheet) should be faxed to (703) 306-6999, or mailed to:
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the USPTO, P.O. Box 1460, Alexandria, V.A. 22313-1460

FORM 1595-05 1007440 00706/10

207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009977- -00000-0000

Fecha: 2008-02-01 15:53:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [1]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [1]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ▶ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ▶ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ▶ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ▶ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Nava Cortés
ma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

209

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

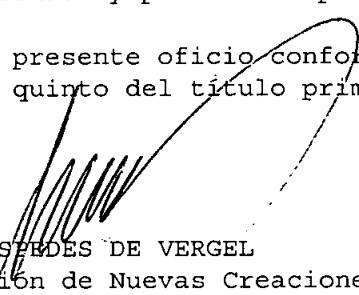
REFERENCIA	Radicación No.	8 9977
	Solicitud internacional	PCT/US2005/029437
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3126

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

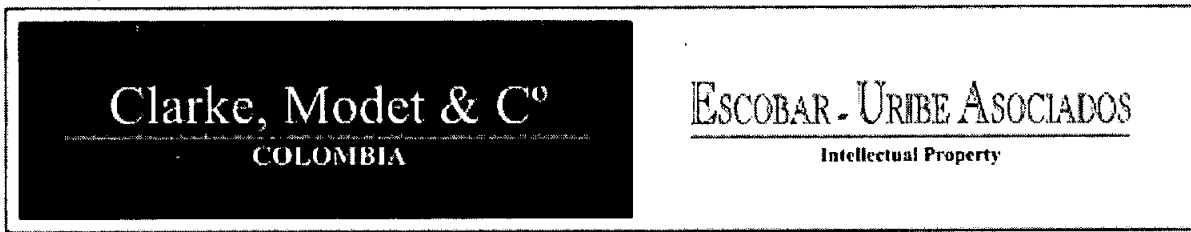
1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 29 FEB. 2008
adpall



3110/PCT.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009977- -00002-0000

Fecha: 2008-04-25 16:02:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 24

Ref.: Expediente No. 08-009.977
Solicitud de Patente a nombre de
Janssen Pharmaceutica N.V.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 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. 3126 notificado por fijación en lista el día 29 de febrero de 2008, me permito presentar el documento (1) en que consta la cesión del derecho a la patente otorgada por los inventores a favor de mi mandante, junto con la traducción de las partes pertinentes del inglés al español.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3º, inciso 3; 35, inciso 2 y 59, inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente ruego se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

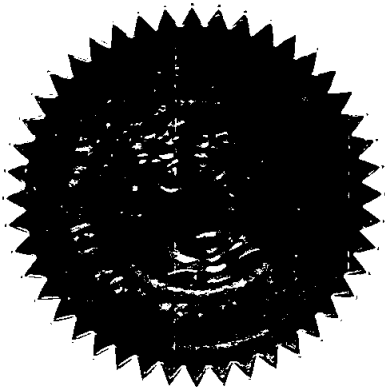
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 26TH DAY OF MARCH 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A321745
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

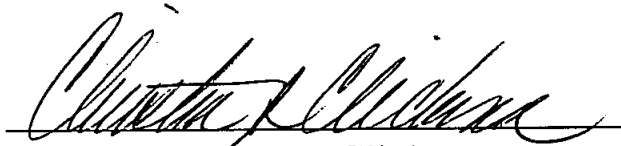


A handwritten signature in ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

PRD2511COPCT

CERTIFICATION

I hereby certify that I have compared the attached document with the original, and that such said document is a true copy of the original Assignment document as filed and recorded in the U.S. Patent Office in connection with USSN 60/705,719 filed AUGUST 4, 2005.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Christina A. Clickner', is written over a horizontal line.

Christina A. Clickner
(Notary Public of New Jersey)

My Commission Expires:
March 2, 2010

213

Facsimile Transmission

*This company uses RightFAX® fax
server software from RightFAX, Inc.*

From: Name: USPTO ASSIGNMENT DIVISION
Fax Number:
Voice Phone: 703-308-9723

To: Name: PHILIP S. JOHNSON, ESQ.
Company: CHIEF PATENT COUNSEL
Fax Number: 17325245575
Voice Phone:

Fax Notes:

Pg#	Description
1	Cover Page
2	311.TXT
4	Document 1, Batch 530078

PTAS FAX PROCESSING

Date and time of transmission: Tuesday, November 29, 2005 7:04:30 AM
Number of pages including this cover sheet: 04

A RightFAX® Communicated Document

4



214

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

NOVEMBER 29, 2005

PTAS

700211744A

700211744A

PHILIP S. JOHNSON, ESQ.
CHIEF PATENT COUNSEL
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 09/20/2005

REEL/FRAME: 016821/0667
NUMBER OF PAGES: 7

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
DVORAK, CURT A.

DOC DATE: 07/26/2005

ASSIGNOR:
RUDOLPH, DALE A.

DOC DATE: 07/26/2005

ASSIGNOR:
SHIREMAN, BROCK T.

DOC DATE: 07/26/2005

ASSIGNEE:
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
BEERSE, BELGIUM B-2340

5

215

016821/0667 PAGE 2

SERIAL NUMBER: 60705719

FILING DATE: 08/04/2005

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: PYRIMIDINE COMPOUNDS AS SEROTONIN RECEPTOR MODULATORS

STEVEN POST, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

216

**RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY**

To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached documents or the new address(es) below.

1. Name of conveying party(ies)/Execution Date(s):

Curt A. Dvorak
Dale A. Rudolph
Brock T. Shireman

Execution Date(s) July 26, 2005

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: Janssen Pharmaceutica, N.V.

Street Address:
Turnhoutseweg 30

City: Beerse
Country: Belgium Zip: B-2340

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Government Interest Assignment
☐ Executive Order 9424, Confirmatory License
☐ Other

4. Application or patent number(s):

☐ This document is being filed together with a new application.

A. Patent Application No.(s)

60/705,719

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Philip S. Johnson, Esq.
Chief Patent Counsel
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
Phone: (732) 2169
Fax: (732) 524-2808
Email Address: jharbou@corus.jnj.com

6. Total number of applications & patents involved:

1

7. Total fee (37 CFR 1.21(h) & 3.41) \$40.00

☒ Authorized to be charged to Deposit Account

8. Payment information

Deposit Account Number: 10-0750/PRD2511/JWH

9. Signature

Signature

September 20, 2005

Date

Ralph R. Palo

Name of Person Signing

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 7

Documents to be recorded (including cover sheet) should be faxed to (703) 306-6995, or mailed to:
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the USPTO, P.O. Box 1450, Alexandria, V.A. 22313-1450

USPTO FORM 1595 (Rev. 06/04) 700211744

A S S I G N M E N T

Serial No.
Filed

WHEREAS, Curt A. DVORAK, Dale A. RUDOLPH, and Brock T. SHIREMAN, residing at 7657 Angeleno Road, San Diego, CA 92126, 12721 Alondra Court, San Diego, CA 92128, and 766 South Nardo Avenue, Apt. B-6, Solana Beach, CA 92075, respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

PYRIMIDINE COMPOUNDS AS SEROTONIN RECEPTOR MODULATORS

for which they have executed an application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, Janssen Pharmaceutica, N.V., a corporation of the Country of Belgium, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring Assignors' entire right, title, and interest therein:

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations to them moving, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, and transferred, and do hereby sell, assign and transfer unto said Assignee their entire right, title and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application whose identification above by serial number and filing date, when available is hereby authorized, and in and to said application, all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors if this Assignment and sale had not been made;

And Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above

described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

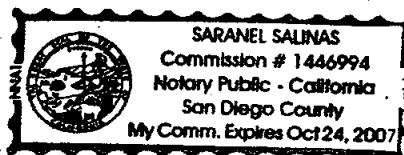
And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this 26 day of July, 2005

Curt A. Dvorak (L.S.)
Curt A. DVORAK

STATE OF California)
) ss.
COUNTY OF San Diego)

BE IT REMEMBERED, That on this 26th day of July,
2005, before me, a Notary Public, personally appeared Curt A.
DVORAK, who I am satisfied is the person named in and who
executed the foregoing instrument in my presence, and I having
first made known to him the contents thereof, he did acknowledge
that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary
act and deed for the uses and purposes therein expressed.



Saranel Salinas
Notary Public

220

Dale A. Rudolph
Dale A. RUDOLPH

STATE OF California)

) SS.

COUNTY OF San Diego)

BE IT REMEMBERED, That on this 26th day of July, 2005, before me, a Notary Public, personally appeared Dale A. RUDOLPH, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.



Israel Salinas

Notary Public

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 26 day of July, 2005



(L.S.)

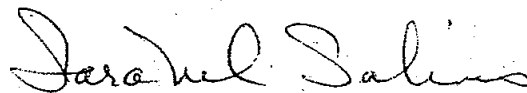
Brock T. SHIREMAN

STATE OF California)

) ss.

COUNTY OF San Diego)

BE IT REMEMBERED, That on this 26th day of July, 2005, before me, a Notary Public, personally appeared Brock T. SHIREMAN, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.



Notary Public



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

PRD2511COPCT

Certificación

Certifico por medio del presente que he comparado el documento adjunto con el original y que dicho documento es una copia verdadera del documento original de Cesión archivado y registrado en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos con respecto al documento USSN 60/705,719 radicado el 4 de agosto de 2005.

(Firmado) Christina A. Clickner (Notario Público de New Jersey) Mi comisión vence el 2 de marzo de 2010.

Sello seco: "Christina A. Clickner – Notario Público de New Jersey"



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Transcrito 376 - 1993 Minjusticia

Transmisión de Fax

De: Nombre: División de Cesiones de USPTO
Teléfono de voz: 703-308-9723

Para: Nombre: Philip S. Johnson, Abogado
Compañía: Abogado Consultor Jefe de Patentes
Fax: 17325245575

Notas del fax:

Página	descripción
1	Página de cubierta
2	311.TXT
4	Documento 1, Lote 530078

Fecha y hora de la transmisión: Martes, 29 de noviembre de 2005.

7:04:30 a.m.

Número de páginas incluyendo esta hoja de cubierta. 04.



DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos.
Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los
Estados Unidos

PO. Box: 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450- www.uspto.gov.

700211744A

29 de noviembre de 2005.

Philip S. Johnson, Abogado

Abogado Consultor Jefe de Patentes

Johnson & Johnson

One Johnson & Johnson Plaza

New Brunswick, NJ 08933-7003

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos.
Notificación de Registro de Documento de Cesión.

El documento adjunto ha sido registrado por la División de Cesiones de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos. Está disponible una copia completa en microfilme en la sala de búsquedas de cesiones, en el número de rollo y marco referenciados más adelante.

Por favor, revise toda la información contenida en esta notificación. La información contenida en esta notificación de registro refleja los datos presentes en el Sistema de Cesión de Patentes y Marcas Registradas. Si encuentra cualquier error o tiene preguntas con respecto a esta notificación, puede contactar al empleado cuyo nombre aparece en



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Presidencia 376 - 1993 Minijusticia

esta notificación, en el teléfono 571-272-3350. Por favor, envíe la solicitud de corrección a: Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos, Estación de correo: División de Servicios de Cesión, P.O. Box: 1450, Alexandria, Virginia 22313.

Fecha de registro: 20 de septiembre de 2005.

Rollo/marco: 016821/0667

No. de páginas: 7

Resumen: Cesión de interés del Cedente (ver detalles en el documento).

Cedente: Dvorak, Curt A. Fecha del documento: julio 26, 2005.

Cedente: Rudolph, Dale A. Fecha del documento: julio 26, 2005.

Cedente: Shireman, Brock T. Fecha del documento: julio 26, 2005.

Cesionario:

Janssen Pharmaceutica, N.V.

Turnhoutseweg 30

Beerse, Bélgica B-2340

Número serial: 60705719. Fecha de radicación: 4 de agosto de 2005.

Número de Patente = Fecha de expedición: =

Título: Compuestos de Piramidina como Moduladores Receptores de Serotonina.

Steven Post, Examinador

División de Cesiones

Oficina de Registros Públicos



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos.
Hoja de Cubierta del Formulario de Registro
SÓLO PATENTES

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos: Por favor registrar los documentos adjuntos o las nuevas direcciones.

1. Nombre de la parte que traspasa. Fechas de ejecución:

Curt A. Dvorak

Dale A. Rudolph

Brock T. Shireman

Fechas de ejecución: 26 de julio de 2006.

¿Hay nombres adicionales de partes que hacen el traspaso? (No)

2. Nombre y dirección de las partes que reciben:

Nombre: Janssen Pharmaceutica N.V.

Dirección: Tumhoutseweg 30

Ciudad: Beerse - Estado: Bélgica.

País: BE. Zip: B-2340

¿No hay nombres o direcciones adicionales adjuntas? (No)

3. Naturaleza del traspaso/fecha(s) de ejecución: Cesión (X)

4. Número de la solicitud o número de la Patente:

A. Solicitud de Patente No. 60/705,719

¿Se adjuntan números adicionales? (No).



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Transcrito 376 - 1993 Minjusticia

5. Nombre y dirección de la parte a la cual debe enviarse la correspondencia que tiene que ver con el documento:

Philip S. Johnson, Abogado

Abogado Consultor Jefe de Patentes

Johnson & Johnson

One Johnson & Johnson Plaza

New Brunswick, NJ 08933-7003

Tel: (732) 2169

Fax: (732) 524-2808

E-mail: jharbou@corus.jnj.com

6. Número total de solicitudes y patentes del caso: 1

7. Tarifa total: (37 CFR 1.21(h) & 3.41)..... \$40.00

Se autoriza cargar a cuenta de depósito (X)

8. Información sobre el pago:

b. Cuenta de depósito No. 10-0750/PRD-2511/JWH

9. Firma: (Firmado). Nombre del firmante: Ralph R. Palo

Fecha: 20 de septiembre de 2005.

Número total de páginas incluyendo la hoja de portada, adjuntos y documentos: 7

Los documentos que van a registrarse (incluyendo la hoja de portada) deben enviarse por fax al (703)306-5995, o por correo a Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the USPTO. P.O.Box: 1450, Alexandria, VA 22313-1450



Documento No. PRD-2511 PROV

Inventores conjuntos.

CESIÓN

Serial No. ==

Radicado: ==

Por cuanto Curt A. Dvorak, Dale A. Rudolph y Brock T. Shireman, residentes en 7657 Angeleno Road, San Diego, California, 92126, 12721, Alondra Court, San Diego, California 92128, y 766 South Nardo Avenue, Apt. B-6, Solana Beach, California 92075, respectivamente (de ahora en adelante los "Cedentes"), han realizado ciertos inventos o descubrimientos nuevos y útiles relacionados con

COMPONENTES DE LA PIRIMIDINA COMO MODULADORES

RECEPTORES DE SEROTONINA

Por los cuales ellos han ejecutado una solicitud de Cartas de Patente de los Estados Unidos y

Por cuanto Janssen Pharmaceutica, N.V. una compañía de Bélgica (de ahora en adelante el "Cesionario"), desea adquirir el derecho, título e interés completo de los Cesionarios en dichos inventos o descubrimientos:

Entonces, debe saberse por lo tanto que en consideración de la suma de un dólar y otras consideraciones valiosas, de lo cual se está acusando recibo por medio de este documento, los Cedentes han vendido, cedido y trasferido, y por el presente venden, ceden y



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

trasfieren a dicho Cesionario todo el derecho, título e interés de dichos inventos y descubrimientos revelados en dicha solicitud, cuya identificación por número serial y fecha de radicación, cuando estén disponibles se autorizan por el presente y para dicha solicitud, todas las sustituciones, divisiones y continuaciones de la misma, para todas las Cartas de Patente, en los Estados Unidos y el extranjero, que puedan otorgarse para dichos inventos y descubrimientos, para todas las extensiones, renovaciones y reexpediciones de la misma, para que sean tenidas y disfrutadas por dicho Cesionario, sus sucesores y cesionarios, de la manera total y completa en que hubieran podido tenerse y disfrutarse por parte de los Cedentes si esta cesión y venta no se hubiera realizado;

Y los Cedentes autorizan por medio del presente documento y solicitan, al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos expedir dichas Cartas de Patente de acuerdo con esta cesión;

Y por la consideración antedicha, los Cedentes convienen y acuerdan con dicho Cesionario que tienen un título completo y saneado para los inventos y descubrimientos antes descritos y cedidos por medio de este documento, título que ellos garantizan a dicho Cesionario, sus sucesores y cesionarios;

Y por la consideración antedicha, los Cedentes además convienen y acuerdan que cuandoquiera que se les solicite, ellos, sin que esto les



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

230

represente ningún costo, informarán prontamente a dicho cesionario o a sus representantes cualquier hecho que ellos conozcan relacionado con dichos inventos y descubrimientos, testificarán en cualquier interferencia o proceso legal que involucre dichos inventos y descubrimientos y ejecutarán cualquier documento adicional que se pueda necesitar para autorizar a dicho Cesionario o a sus representantes, sucesores, nominados o cesionarios para asegurar la total y completa protección para dichos inventos y descubrimientos o que pueda ser necesario para investir a dicho Cesionario con el título completo para dichos inventos y descubrimientos y patentes que por el presente documento se traspasan, y autorizarlo para registrar dicho título.

En constancia de lo anterior, los Cedentes han firmado y sellado este documento, el día 26 de julio de 2005.

(Firmado) Curt A. Dvorak

Estado de California

Condado de San Diego

Debe saberse que el día 26 de julio de 2005, ante mí, un Notario Público, se presentó personalmente Curt A. Dvorak, quien se identificó satisfactoriamente y quien ejecutó el anterior instrumento en mi presencia y a quien le hice conocer el contenido del mismo y reconoció



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

que él lo firmó, selló y entregó como acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.

Notario Público (firmado) Saranel Salinas, Notario Público

Sello: "Saranel Salinas, Comisión No. 1446994. Notario Público de California. Condado de San Diego. Mi comisión vence el 24 de octubre de 2007"

En constancia de lo anterior, los Cedentes han firmado y sellado este documento, el día 26 de julio de 2005.

(Firmado) Dale A. Rudolph

Estado de California

Condado de San Diego

Debe saberse que el día 26 de julio de 2005, ante mí, un Notario Público, se presentó personalmente Dale A. Rudolph, quien se identificó satisfactoriamente y quien ejecutó el anterior instrumento en mi presencia y a quien le hice conocer el contenido del mismo y reconoció que él lo firmó, selló y entregó como acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.

Notario Público (firmado) Saranel Salinas, Notario Público

Sello: "Saranel Salinas, Comisión No. 1446994. Notario Público de California. Condado de San Diego. Mi comisión vence el 24 de octubre de 2007"



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

En constancia de lo anterior, los Cedentes han firmado y sellado este documento, el día 26 de julio de 2005.

(Firmado) Brock T. Shireman

Estado de California

Condado de San Diego

Debe saberse que el día 26 de julio de 2005, ante mí, un Notario Público, se presentó personalmente Brock T. Shireman, quien se identificó satisfactoriamente y quien ejecutó el anterior instrumento en mi presencia y a quien le hice conocer el contenido del mismo y reconoció que él lo firmó, selló y entregó como acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.

Notario Público (firmado) Saranel Salinas, Notario Público

Sello: "Saranel Salinas, Comisión No. 1446994. Notario Público de California. Condado de San Diego. Mi comisión vence el 24 de octubre de 2007

Apostilla adjunta:



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Christina A. Clickner
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de: Christina A. Clickner, Notario
Certificado
5. En: Trenton, New Jersey
6. El: 26 de marzo de 2008
7. Por: R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A321745
9. Sello / estampilla: "El Estado de New Jersey – Sello del Estado"
10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:

Título: "Janssen P. – Cesión"

Fecha: 22 de abril de 2008.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 218-2308, (57-1) 623-2925.

E-mail: treseser1@yahoo.com.

Documento No. No. 10-998



MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

114120
Jorge Rona
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2008 APR 22 P 10: 29
me
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

234

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 234

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	8 9977
	Solicitud internacional	PCT/US2005/029437
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7280
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

11 DIC 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

231

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009977- -00003-0000

Fecha: 2009-08-05 14:50:54 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

p-1829

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E.S.D.

REF: EXPEDIENTE No. 08.009.977
SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

ASUNTO: SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

47 DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad solicitante, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 09-49.389 de 7 de julio de 2009 por la suma de \$452.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

/srr