

305
A

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 00001259 00000000 Folios: 158
Fecha (ASD): 2005-10-11 17:23:17
Trámite : 021 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.0.31.259

**Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO
ANTAGONISTAS DE CCR5"**

Solicitante: SCHERING CORPORATION

**RESPUESTA AL OFICIO No. 6196 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 288,
DE FECHA 28 DE JULIO DE 2005, (SEGUNDO EXAMEN DE FONDO).**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, según consta en el poder adjunto, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- El Examinador objeta la claridad de la presente solicitud y cita el artículo 30 de la Decisión 486 y afirma:

8306

(i) “Teniendo en cuenta lo anterior, la definición R2 en la Reivindicación 1 no es claro, (sic) porque R2 puede ser R7, R8, R9-fenilo o R2 puede ser R7-fenilo, R8-fenilo o R9-fenilo.”

b- Antes que nada, quiero señalarle al Examinador que la presente invención define el Radical R2 como “R⁹, R¹⁰, R¹¹-fenilo; R⁹, R¹⁰, R¹¹-heteroarilo sustituido de 6 miembros; R⁹, R¹⁰, R¹¹-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido (...)”, y no como cita el Examinador, “R⁷, R⁸, R⁹-fenilo (...)”.

c- Respetuosamente, me permito manifestar mi desacuerdo con la objeción hecha por el Examinador. El artículo 30 de la Decisión 486 establece que las reivindicaciones deben definir la materia que se desea proteger mediante la patente, ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción, y en el presente caso, tanto el capítulo descriptivo como la Reivindicación 1, definen clara y completamente el radical R2.

R2 es:

“R⁹, R¹⁰, R¹¹-fenilo;”

(es decir, R⁹-fenilo, R¹⁰-fenilo o R¹¹-fenilo)

“R⁹, R¹⁰, R¹¹-heteroarilo sustituido de 6 miembros;”

(es decir, R⁹-heteroarilo sustituido de 6 miembros, R¹⁰-heteroarilo sustituido de 6 miembros o R¹¹-heteroarilo sustituido de 6 miembros)

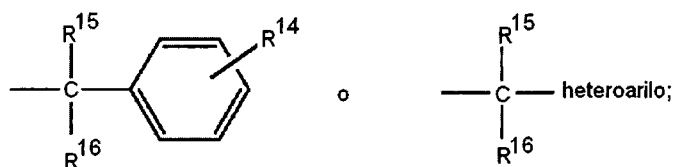
“R⁹, R¹⁰, R¹¹-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituidos;”

(es decir, R⁹-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituidos, R¹⁰-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituidos o R¹¹-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituidos)

“R¹², R¹³-heteroarilo sustituido de 5 miembros;”

(es decir, R¹²-heteroarilo sustituido de 5 miembros o R¹³-heteroarilo sustituido de 5 miembros)

“naftilo; fluorenilo; difenilmetilo,



Adicionalmente, la frase específica que objeta el Examinador (“no es claro, porque R2 puede ser R7, R8, R9-fenilo o R2 puede ser R7-fenilo, R8-fenilo o R9-fenilo”), está también clara y completamente definida, ya que la presente invención especifica que:

R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₆) alquilo, halógeno, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acilo, -OCF₃ y Si(CH₃)₃

R¹¹ es R⁹, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR¹⁷, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(cloro-(C₁-C₆)alquilo), -NHCONH((C₃-C₁₀)-cicloalquilo (C₁-C₆) alquilo), -NHCO(C₁-C₆) alquilo, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁-C₆) alquilo)₂, -NHSO₂ (C₁-C₆) alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁-C₆) alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁-C₆) alquilo, -OSO₂ (C₁-C₆) alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxilo (C₁-C₆) alquilo, -CON R¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-C₆) alquilo, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂.

R¹² es (C₁-C₆)alquilo, -NH₂ o R¹⁴-fenilo.

R¹³ es hidrógeno o (C₁-C₆)alquilo.

R¹⁴ representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN(C₁-C₆)alcoxi y halógeno.

R¹⁵ y R¹⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente son un grupo alquileo C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos.

R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆.

R²⁰ es alquilo C₁-C₆ o fenilo.

Con base en lo anterior, es evidente que el radical R2 está clara y completamente definido tanto en el Capítulo Descriptivo como en el Capítulo Reivindicatorio de la presente invención. Sin embargo, para superar la objeción del Examinador y evitar mayores dilaciones, me permito **MODIFICAR** las Reivindicaciones 1 y 6, así:

- (i) Reemplazando en la Reivindicación 1 la frase "*R2 es R9, R10, R11-fenilo; R9, R10, R11-heteroarilo substituido de 6 miembros; R9, R10, R11-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido; R12, R13-heteroarilo substituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo; (...)*", por la frase "*R2 es R9-fenilo, R10-fenilo, R11-fenilo, R9-heteroarilo substituido de 6 miembros, R10-heteroarilo substituido de 6 miembros, R11-heteroarilo substituido de 6 miembros, R9-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R10-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R11-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R12-heteroarilo substituido de 5 miembros, R13-heteroarilo substituido de 5 miembros, naftilo, fluorenilo, (...)*".

308
X

- (ii) Reemplazando en la Reivindicación 6 la frase “R2 es R9, R11-fenilo; R9, R10, R11-piridilo o un N-óxido del mismo; o R9, R10, R11-pirimidilo.”, por la frase “R2 es R9-fenilo, R10-fenilo, R11-fenilo, R9-piridilo o un N-óxido del mismo, R10-piridilo o un N-óxido del mismo, R11-piridilo o un N-óxido del mismo, R9- pirimidilo, R10- pirimidilo o R11- pirimidilo.”.

En consecuencia, anexo un Capítulo Reivindicatorio modificado y el recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación de la solicitud en trámite.

2. a- El Examinador objeta las Reivindicaciones 12 a 26, ya que reclaman usos y estos “(...) no son objeto de patente de acuerdo a la legislación vigente.”

b- Para atender al comentario del Examinador, me permito **DESISTIR** de las Reivindicaciones 12 a la 26. Adicionalmente, me permito **DESISTIR** de la Reivindicación 27, cuya materia revelada será objeto de una solicitud divisional.

c- También, me permito **ADICIONAR** las Reivindicaciones 13 a 23, las cuales no constituyen ampliación alguna del concepto inventivo.

CAPITULO REIVINDICATORIO	
ANTERIOR	ACTUAL
Reivindicación 1.	MODIFICADA. Se modificó la descripción del radical R ² y se limitó el radical R ^{8b} (eliminando de la lista de posibles sustituyentes al fenilsulfonilo metilendioxi substituido y al R ¹⁴ -bencilo.)
Reivindicación 2.	Reivindicación 2.
Reivindicación 3.	Reivindicación 3.
Reivindicación 4.	Reivindicación 4.
Reivindicación 5.	Reivindicación 5.
Reivindicación 6.	MODIFICADA. Se modificó la descripción del radical R ² .
Reivindicación 7.	Reivindicación 7.
Reivindicación 8.	Reivindicación 8.
Reivindicación 9.	Reivindicación 11.
Reivindicación 10.	Reivindicación 12.
Reivindicación 11.	Reivindicación 9.
	Reivindicación 10. ADICIONADA. No implica ampliación alguna del concepto inventivo, ya que revela composiciones que contienen: (a) el compuesto descrito en el ejemplo 29A en la presente invención, y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable. El ejemplo 29 es descrito en las páginas 121 a 123 del Capítulo Descriptivo.
Reivindicaciones 12 a 26.	ELIMINADAS.
Reivindicación 27.	ELIMINADA. La materia revelada en esta reivindicación será objeto de una solicitud divisional.

\$ 307

CAPITULO REIVINDICATORIO	
	ACTUAL
	Reivindicaciones 13 a 16. ADICIONADAS. No representan ampliación alguna del concepto inventivo. Revelan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto representado por la fórmula II, de acuerdo a la Reivindicación 1, (b) uno o más antivirales u otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas Reivindicaciones están sustentadas en el Capítulo Descriptivo (Páginas 11, líneas 3-14; páginas 13 a 19).
	Reivindicaciones 17 a 23. ADICIONADAS. No representan ampliación alguna del concepto inventivo. Revelan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) el compuesto descrito en el ejemplo 29A en la presente invención, (b) uno o más antivirales u otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas Reivindicaciones están sustentadas en el Capítulo Descriptivo (Páginas 11, líneas 3-14; páginas 13 a 19).

d- Finalmente, me permito corregir un error en la tabla que aparece en la página 131 del Capítulo Descriptivo. En lugar del ejemplo 6E, debe aparecer el ejemplo 26. Del mismo modo, el valor Ki (nM) de inhibición de adhesión de RANTES que debe aparecer para el compuesto del ejemplo 26, es 1.4. En consecuencia, me permito anexar un Capítulo Descriptivo modificado.

3. a- El Examinador objeta la novedad de la presente invención con los siguientes argumentos:

“La publicación WO 9805292 se refiere a compuestos derivados de piperidina de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción (...), son antagonistas muscarínicos. Se publican además composiciones farmacéuticas que los contienen.

La publicación WO 9806697 revela piperidinas 1,4-di sustituidas de fórmula (I) que son antagonistas muscarínicos, se mencionan sus métodos de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La publicación WO 9801425 revela piperidinas 1,4-di sustituidas de fórmula (I) que son antagonistas muscarínicos, se mencionan sus métodos de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Comparando elemento por elemento, los compuestos de la presente solicitud son iguales a los de las anterioridades citadas y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.”

30

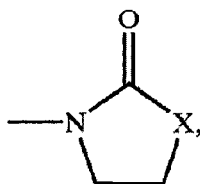
b- El Examinador concluye que los documentos WO9805292, WO9806697 y WO9801425, afectan la novedad de las Reivindicaciones 1 a 11 y 27.

4. a- Respetuosamente, quiero manifestar mi desacuerdo con las objeciones del Examinador.

En primer lugar, los compuestos revelados por la presente invención y los compuestos revelados por el documento WO 9805292, **no son iguales**. Como claramente se ilustra a continuación, el motivo "X-R" del documento WO 9805292 no es igual al grupo R^{8a} de la presente invención.

Presente invención	Documento WO 9805292

En la presente invención, R^a es R^{8a}-fenilo, R^{8a}-piridilo, R^{8a}-tiofenilo o R^{8a}-naftilo. Dada la presencia del grupo "X-R"-fenilo en la fórmula estructural revelada por WO9805292, los compuestos de la presente invención que podrían tener leve semejanza estructural con aquellos revelados por WO 9805292, son los compuestos donde R^a es R^{8a}-fenilo. La presente invención describe a R^{8a} como 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-fenilo, -NHCOCF₃, heteroaril de 5 miembros y



donde X es -O-, -NH-, o -N(CH₃)-

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que ninguno de los compuestos descritos por la presente invención es igual a alguno de los compuestos descritos por la fórmula I de la anterioridad WO 9805292.

7 361

b- Adicionalmente, al reemplazar el radical R2 por sus posibles substituyentes en la formula I revelada por WO 9805292 ¿cómo podrían obtenerse compuestos iguales a los descritos por la fórmula II de la presente invención? Independientemente de cuál de los dos substituyentes revelados por WO 9805292 se usé, no es posible llegar a estructuras exactamente iguales a las descritas por la presente invención. Esto se ilustra claramente en la tabla que aparece a continuación:

Documento WO 9805292	
Presente Invención	
	R2 como fue descrito arriba en 1(b). Es importante mencionar también que cuando los substituyentes en R2 son fenilo o heteroaril de 6 miembros, ellos deben estar al menos, disubstituidos (esto es, R9 y R10 no pueden ser H). Por su parte, cuando los substituyentes en R2 son heteroaril de 5 miembros, estos grupos deben tener al menos una substitución diferente de H.

c- Algo muy importante a considerar es que el documento WO 9805292 no hace referencia alguna a la actividad CCR5. Por tanto, una persona medianamente versada en la materia no encontraría en dicha anterioridad, la más mínima motivación científica o técnica que le llevara a modificarla con el propósito de llegar a los compuestos revelados por la presente invención, los cuales tienen una utilidad completamente diferente.

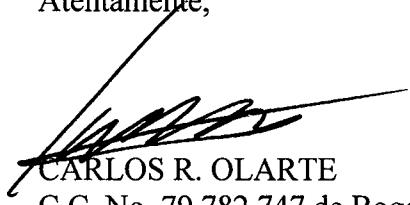
d- Respecto a las anterioridades WO9806697 y WO9801425, estos documentos revelan compuestos que **no son iguales** a lo compuestos descritos por a presente invención. En primer lugar, dichas anterioridades revelan compuestos que requieren enlaces tanto éter como amino, los cuales no están incluidos en la presente invención. Específicamente, los compuestos

8312

reclamados en WO9806697 y WO9801425 tienen grupos -O- o -N (R¹)- donde los compuestos de la presente invención exhiben un grupo -C (R¹) (R³)-. Adicionalmente, los compuestos de las citadas anterioridades tienen un anillo piperinidilo en la posición en la que los compuestos de la presente invención tienen un anillo piperazinilo.

5. De acuerdo con lo anteriormente sustentado, le solicito al Examinador reevaluar su posición y proceder a estudiar el nivel inventivo de la presente invención, ya que como lo he demostrado, la presente solicitud sí es novedosa.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos Capítulo Descriptivo Modificado.
 Capítulo Reivindicatorio Modificado
 Recibo de pago
 Nuevo poder

DECLARATION OF PRESENCE OR PERSONAL
APPEARANCE OF THE JOYRVA.
NOTARIA

Superior de Dilecto y Curia.

Carlos Reynaldo Ocharre
77782747 DNI 74755.45

[Signature]



313

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 77,064
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41777111	05/10/2005	3,010,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey,
Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H.
Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

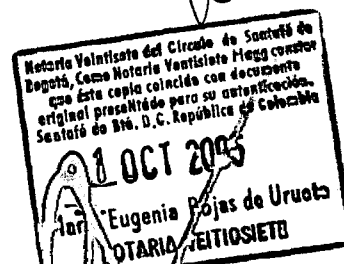
Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando
las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de
Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de
representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo, para
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



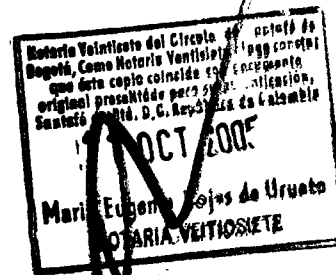
505
X

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED



5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



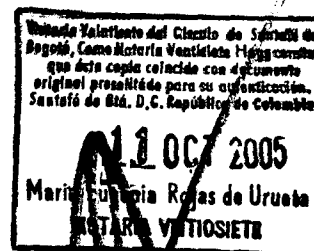
John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

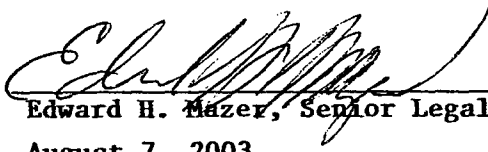
El suscrito,

domiciliado en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

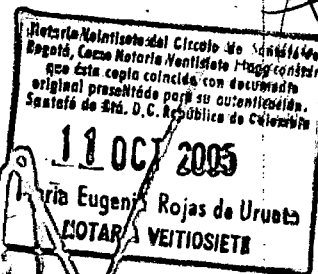
City/Country/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION**

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

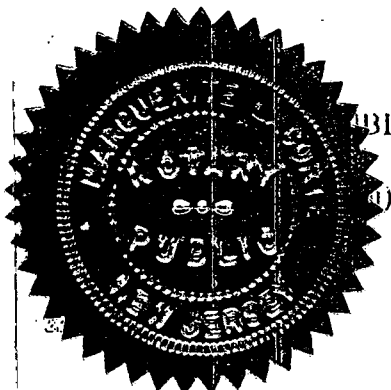
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

PUBLIC (Signature):



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

318
HA

DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO ANTAGONISTAS CCR5

ANTECEDENTES

La presente invención se refiere a derivados de piperazina, que son útiles como antagonistas selectivos de CCR5, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y métodos de tratamiento donde se emplean los compuestos. La invención se refiere también al uso de una combinación del antagonista CCR5 de esta invención y uno o más agentes antivirales que son útiles para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV). La invención se refiere además al uso de un antagonista CCR-5 de esta invención, sólo o en combinación con otro agente, para el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos sólidos, la enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple.

La crisis de salud global causada por HIV, que es el agente causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), no ha sido cuestionada y aunque recientes avances en las terapias con droga han resultado exitosos para ser más lenta la progresión del SIDA, existe todavía la necesidad de encontrar una forma más segura, más eficiente, menos costosa de controlar el virus.

Se ha informado que el gen CCR5 juega un rol en la resistencia a la infección de HIV. La infección de HIV comienza por adhesión del virus a una membrana célula objetivo a través de la interacción con el receptor celular CD4 y una segunda molécula co-receptora de quemoquina, y prosigue mediante la réplica y diseminación de las células infectadas a través de la sangre de otros tejidos. Existen varios receptores de quemoquina, pero se considera que el HIV macrófago-trópico, es la cepa patógena primordial que se replica *in vivo* en los periodos tempranos de infección, y el principal receptor de quemoquina requerido para la entrada de HIV en la célula CCR5. Por lo tanto, si se interfiere con la

319
B

interacción entre el receptor viral CCR5 y HIV puede bloquearse la entrada de HIV dentro de la célula. La presente invención se refiere a las moléculas pequeñas que son antagonistas CCR5.

Se ha informado que los receptores CCR-5 son intermediarios en la transferencia de células en enfermedades inflamatorias tales como artritis, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, asma y alergias, y se espera que los inhibidores de tales receptores serán útiles para el tratamiento de dichas enfermedades, y para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, rechazo al trasplante de órganos sólidos, y enfermedad de injerto versus huésped.

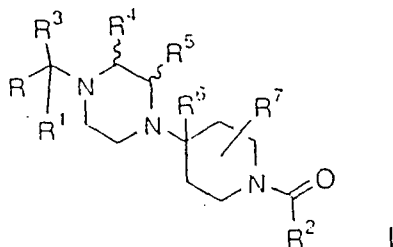
Los derivados piperazina relacionados que son antagonistas muscarínicos útiles para el tratamiento de desórdenes cognitivos tales como el mal de Alzheimer han sido descritos en las patentes norteamericanas 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006.

A-M. Vandamme et al., Antiviral Chemistry & Chemotherapy. 9:187-203 (1998) describe corrientes tratamientos clínicos de infecciones de HIV-1 en el hombre incluyendo por lo menos combinaciones de triples drogas o la denominada Terapia Anti-retroviral Muy Activa ("HAART"); HAART involucra varias combinaciones de inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos ("NRTI"), inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos ("NNRTI") e inhibidores de proteasa HIV ("PI"). En pacientes no previamente no tratados, que aceptan la droga, la HAART es eficaz para reducir la mortalidad y la progresión de HIV-1 a SIDA. Sin embargo, estas terapias de multidrogas no eliminan HIV-1 y el tratamiento a largo término usualmente da como resultado resistencia a las multi-drogas. El desarrollo de nuevas terapias con drogas para proporcionar mejor tratamiento para HIV-1 sigue siendo una prioridad.

320
16

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al tratamiento de HIV que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento con una cantidad eficaz de un antagonista CCR5 representado por la fórmula estructural I:



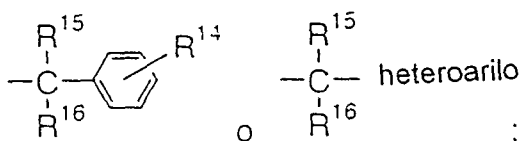
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo, R⁸-tiofenilo o R⁸-naftilo;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R² es R⁹, R¹⁰, R¹¹-fenilo; R⁹, R¹⁰, R¹¹-heteroarilo sustituido de 6 miembros;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ N-óxido de heteroarilo sustituido de 6 miembros; R¹², R¹³-heteroarilo sustituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo; difenilmetilo



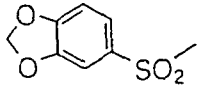
R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆; (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆)alquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilC₃-C₁₀(C₁-C₆)alquilo, R⁸-fenilo, R⁸-fenil(C₁-C₆)alquilo, R⁸-naftilo, R⁸-naftil(C₁-C₆)alquilo, R⁸-heteroarilo o R⁸-heteroaril(C₁-C₆)alquilo;

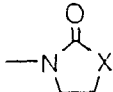
R⁴, R⁵, R⁷ y R¹³ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆;

321
X

R^8 es de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -fenilo, R^{14} -bencilo,

$CH_3C(=NOCH_3)$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$, , $-NH_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCONH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHCO(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$,

heteroarilo de 5 miembros y , donde X es $-O-$, $-NH-$ o $-N(CH_3)-$;

R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-NR^{17}R^{18}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acilo, $-OCF_3$ y $-Si(CH_3)_3$;

R^{11} es R^9 , hidrógeno, fenilo, $-NO_2$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHO$, $-CH=NOR^{17}$, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$, $-NHCONH(\text{cloro-}(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-NHCONH((C_3-C_1)\text{cicloalquilo}(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-NHCO(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-NHCOCF_3$, $-NHSO_2N((C_1-C_6)\text{alquilo})_2$, $-NHSO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-N(SO_2CF_3)_2$, $-NHCO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, C_3-C_{10} cicloalquilo, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NH(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-OSO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-OSO_2CF_3$, hidroxí $(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CONR^{17}R^{18}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CO_2R^{17}$, $-Si(CH_3)_3$ o $-B(OC(CH_3)_2)_2$;

R^{12} es (C_1-C_6) alquilo, $-NH_2$ o R^{14} -fenilo;

R^{14} representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, $-CF_3$, $-CO_2R^{17}$, $-CN$, (C_1-C_6) alcoxi y halógeno;

R^{15} y R^{16} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , o R^{15} y R^{16} conjuntamente son un grupo alquilenó

322
XO

C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

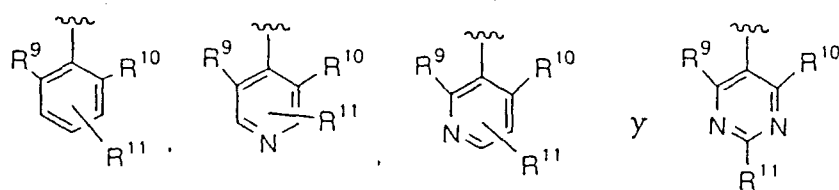
R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

R²⁰ es alquilo C₁-C₆ o fenilo.

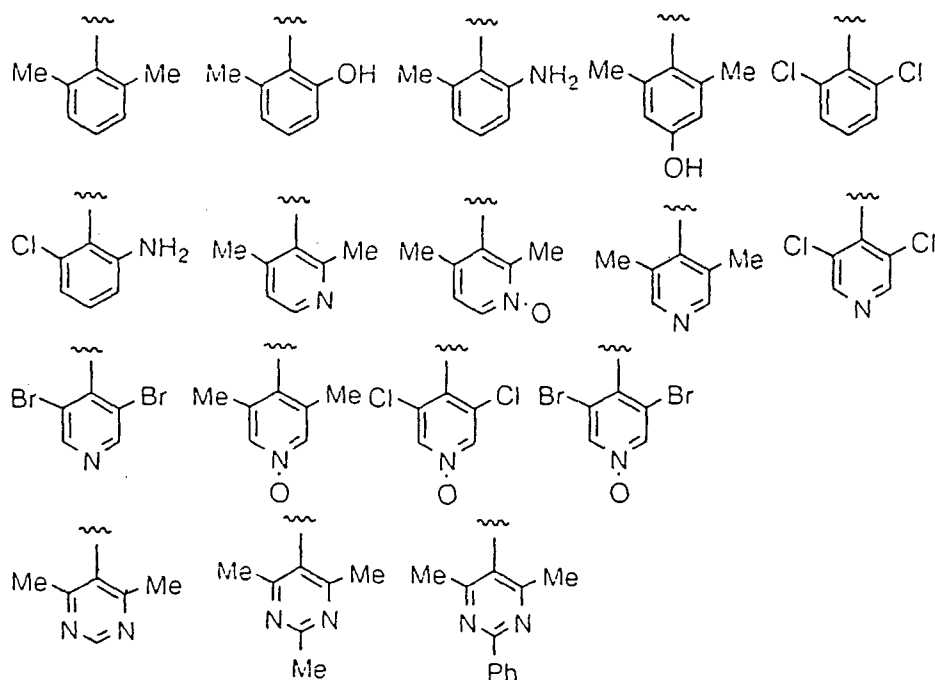
Se prefieren los compuestos de la fórmula I en los cuales R es R⁸-fenilo o R⁸-naftilo, especialmente aquellos en los cuales R⁸ es un solo sustituyente, y especialmente aquellos en los cuales el sustituyente R⁸ está en posición 4. Para R⁸-fenilo, los sustituyentes R⁸ preferidos son -CF₃, -OCF₃, CH₃SO₂-, CH₃CO-, CH₃C(=NOCH₃)-, Br y I. Para R⁸-naftilo, R⁸ es preferiblemente alcoxi C₁-C₆. Asimismo se prefieren los compuestos de la fórmula I en los cuales R³ es hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, R⁸-fenilo, R⁸-bencilo o R⁸-piridilo; definiciones más preferidas para R⁸ son metilo, etilo, fenilo, bencilo y piridilo. R¹ es preferiblemente hidrógeno. Para los compuestos de la fórmula I, R⁶ es preferiblemente hidrógeno o metilo, especialmente metilo. R⁴ es preferiblemente metilo; R⁵ y R⁷ son cada uno preferiblemente hidrógeno.

En los compuestos de fórmula I, R² es preferiblemente R⁹, R¹⁰, R¹¹-fenilo, R⁹, R¹⁰, R¹¹-piridilo o un N-óxido de los mismos, o R⁹, R¹⁰, R¹¹-pirimidilo. Cuando R² es piridilo, es preferiblemente 3- ó 4-piridilo, y cuando es pirimidilo, es preferiblemente 5-pirimidilo. Los sustituyentes R⁹ y R¹⁰ están preferiblemente unidos a los miembros del anillo de carbono adyacentes al carbono que une el anillo al resto de la molécula, y el sustituyente R¹¹ puede estar unido a cualquiera de los miembros del anillo de carbono remanentes no substituidos por ejemplo tal como se muestra en las siguientes estructuras:

323
X

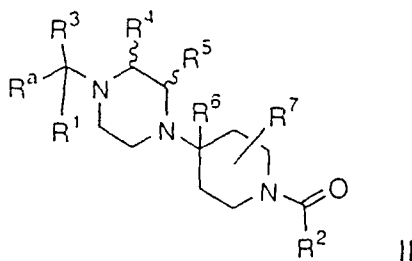


Los sustituyentes R^9 y R^{10} preferidos son: alquilo (C_1 - C_6), especialmente metilo; halógeno, especialmente cloro o bromo, -OH, y - NH_2 . Cuando R^2 es fenilo, R^{11} es preferiblemente hidrógeno u -OH; cuando R^2 es piridilo, R^{11} es preferiblemente hidrógeno; y cuando R^2 es pirimidilo, R^{11} es preferiblemente hidrógeno, metilo o fenilo. Ejemplos de grupos R^2 particularmente preferidos son los siguientes:



También se reivindican los nuevos compuestos antagonistas CCR5 representados por la fórmula estructural II

324
203



o por una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los cuales

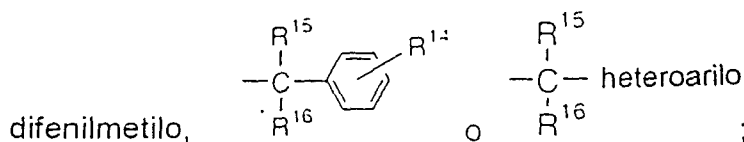
(1) R^a es R^{8a} -fenilo, R^{8b} -piridilo, R^{8b} -tiofenilo o R^9 -naftilo;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es R^9 , R^{10} , R^{11} -fenilo; R^9 , R^{10} , R^{11} -heteroarilo substituido de 6 miembros;

R^9 , R^{10} , R^{11} -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido;

R^{12} , R^{13} -heteroarilo substituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo;



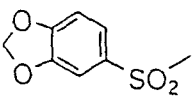
R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil $C_3-C_{10}(C_1-C_6)$ alquilo, R^8 -fenilo, R^8 -fenil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -naftilo, R^8 -naftil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -heteroarilo o R^8 -heteroaril (C_1-C_6) alquilo;

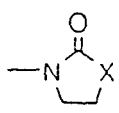
R^4 , R^5 , R^7 y R^{13} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ;

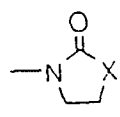
R^8 representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -fenilo, R^{14} -bencilo,

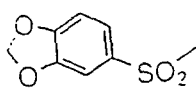
325
ad

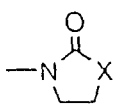
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_3)$, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_2\text{CH}_3)$, , $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCONH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$,

heteroarilo de 5 miembros y , donde X es -O-, -NH- o -N(CH₃)-;

R^{8a} es de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{CN}$, CF_3SO_2- . R^{14} -

fenilo, $-\text{NHCOCF}_3$, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es tal como se ha definido más arriba;

R^{8b} representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CN}$, CF_3SO_2- , R^{14} -bencilo, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_3)$, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_2\text{CH}_3)$, ,

$-\text{NHCOCF}_3$, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es tal como se ha definido más arriba;

R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, halógeno, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O-acilo}$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

R^{11} es R^9 , hidrógeno, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{17}$, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NHCONH}(\text{cloro-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo})$, $-\text{NHCONH}((\text{C}_3\text{-C}_1)\text{cicloalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo})$, $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo})_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$,

326
JL

C₆)alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁-C₆)alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁-C₆)alquilo, -OSO₂(C₁-C₆)alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxí (C₁-C₆)alquilo, -CON R¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-C₆)alquilo, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂;

R¹² es (C₁-C₆)alquilo, -NH₂ o R¹⁴-fenilo;

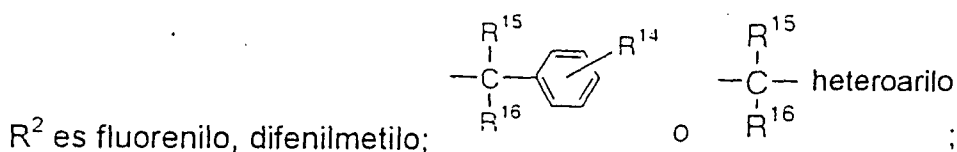
R¹⁴ representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁-C₆)alcoxi y halógeno;

R¹⁵ y R¹⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente son un grupo alquileo C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

R²⁰ es alquilo C₁-C₆ o fenilo; o

(2) R^a es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo o R⁸-tiofenilo;



y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son tal como se han definido en (1).

Los compuestos preferidos de la fórmula II son aquellos definidos en la (1).

Los más preferidos son aquellos de fórmula II(1) en los cuales R^a es R^{8a}-fenilo o R⁸-naftilo, donde R^{8a} es -CF₃, CF₃O- o halógeno y R⁸ es C₁-C₆ alcoxi. El substituyente R^{8a} o R⁸ es preferiblemente un substituyente único; especialmente preferido es el substituyente R^{8a} o R⁸ que está en la posición 4. Asimismo se

322
EB

prefieren los compuestos de fórmula II(1) en los cuales R^3 es hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, R^8 -fenilo, R^8 -bencilo o R^8 -piridilo; definiciones más preferidas para R^3 son metilo, etilo, fenilo, bencilo y piridilo. R^1 es preferiblemente hidrógeno. Para los compuestos de fórmula II(1), R^6 es preferiblemente hidrógeno o metilo, especialmente metilo. R^4 es preferiblemente metilo; R^5 y R^7 son cada uno preferiblemente hidrógeno.

R^2 en la fórmula II(1) es preferiblemente tal como se definió para la fórmula I, es decir, R^9 , R^{10} , R^{11} -fenilo, R^9 , R^{10} , R^{11} -piridilo o un N-óxido de los mismos, o R^9 , R^{10} , R^{11} -pirimidilo, donde la substitución R^9 , R^{10} , R^{11} es tal como se ha definido más arriba para los compuestos preferidos de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica para el tratamiento de HIV que comprende una cantidad eficaz de un antagonista CCR5 de la fórmula II en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención consiste en una composición farmacéutica para el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple que comprenden una cantidad eficaz de un antagonista CCR5 de la fórmula II en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta invención consiste en un método de tratamiento de HIV que comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto antagonista CCR5 de fórmula II. Otro aspecto de la invención consiste en un método de tratamiento del rechazo a trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple que comprende administrar a un

328
JH

ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto antagonista CCR5 de fórmula I o II.

Otro aspecto de esta invención es el uso de un antagonista CCR5 de fórmula I o II de esta invención en combinación con uno o más u otros agentes antivirales útiles para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana para el tratamiento de SIDA. Un aspecto más de esta invención es el uso de un antagonista CCR5 de fórmula I o II de esta invención, en combinación con uno más de otros agentes que son útiles para el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos sólidos, la enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide o esclerosis múltiple. El CCR5 y otros agentes antivirales que son componentes de la combinación, pueden administrarse en una sola dosis o pueden administrarse por separado; también se contempla un equipo que comprende formas de dosificación separadas de los compuestos activos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se emplean aquí, los términos siguientes se usan tal como se definirá a continuación a menos que se indique lo contrario.

Alquilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas y contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Alqueno representa cadenas de carbono C_2-C_6 que tienen uno o dos enlaces insaturados, con la condición de que dos enlaces insaturados no sean adyacentes uno al otro.

Fenilo sustituido se refiere al hecho de que el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición disponible en el anillo fenilo.

Acilo se refiere a un radical de un ácido carboxílico que tiene la fórmula alquilo-C(O)-, arilo-C(O)-, aralquilo-C(O)-, (C_3-C_7) cicloalquilo-C(O)-, (C_3-C_7) cicloalquilo-(C_1-C_6)alquilo-C(O)- y heteroaril-C(O)-, donde alquilo y heteroarilo son tal

329
29

como se definen aquí; arilo es R^{14} -fenilo o R^{14} -naftilo; y aralquilo es aril-(C_1 - C_6)alquilo, donde arilo es tal como se ha definido más arriba.

Heteroarilo representa grupos aromáticos cíclicos de 5 ó 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos que tienen 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, interrumpiendo dichos heteroátomos una estructura de anillo carbocíclico y teniendo una cantidad suficiente de electrones pi deslocalizados para otorgarles carácter aromático, con la condición de que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Para los átomos de heteroarilo de 6 miembros, los átomos de carbono pueden estar substituidos con grupos R^9 , R^{10} o R^{11} . Los átomos de nitrógeno pueden formar un N-óxido. Se contemplan todos los regioisómeros, por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros típicos son piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y los N-óxidos de los mismos. Para los anillos heteroarilo de 5 miembros, los átomos de carbono pueden estar substituidos con grupos R^{12} o R^{13} . Los anillos heteroarilo de 5 miembros típicos son furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Los anillos de 5 miembros que tienen un heteroátomo pueden estar unidos a través de la posición 2 ó 3; los anillos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos están preferiblemente unidos a través de la posición 4. Los grupos bicíclicos típicamente son sistemas de anillo benzo fusionados derivados de los grupos heteroarilo mencionados más arriba, por ejemplo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotienilo e indolilo.

Los puntos de substitución preferidos para los anillos heteroarilo de 6 miembros en R^2 han sido descriptos en lo que antecede. Cuando R^2 es un grupo heteroarilo de 5 miembros, los substituyentes R^{12} y R^{13} están preferiblemente unidos a los miembros del anillo de carbono adyacentes al carbono que une el anillo al resto de la molécula, y R^{12} es preferiblemente alquilo; sin embargo, si un

270
28

heteroátomo es adyacente al carbono que une el anillo al resto de la molécula (es decir, como en 2-pirrolilo), R^{12} está preferiblemente unido a un miembro del anillo de carbono adyacente al carbono que une el anillo al resto de la molécula.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Uno o más, preferiblemente uno a cuatro agentes antivirales útiles en la terapia anti-HIV-1 pueden usarse en combinación con un antagonista CCR5 de la presente invención. El agente o agentes antivirales pueden combinarse con el antagonista CCR5 en una forma de dosis única, o el antagonista CCR5 y el agente o agentes antivirales pueden ser administrados en forma simultánea o secuencial como formas de dosificación separada. Los agentes antivirales contemplados para ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos y nucleotídicos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos, inhibidores de proteasa y otras drogas antivirales que se enumerarán más adelante y que no entran dentro de estas clasificaciones. En particular, se han contemplado las combinaciones conocidas como HAART (Terapia Anti-retroviral Altamente Activa) para ser usados en combinación con los antagonistas CCR5 de esta invención.

El término "inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos y nucleotídicos" ("NRTI") tal como se emplea aquí se refiere a nucleósidos y nucleótidos y a los análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa HIV-1, que es la enzima que cataliza la conversión del ARN de HIV-1 genómico viral en el ADN de HIV-1 proviral.

Los NRTIs incluyen zidovudina (AZT) obtenible bajo la marca RETROVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanosina (ddI) obtenible bajo la marca VIDEX de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabina (ddC) obtenible bajo la marca HIVID de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110, estavudina (d4T) obtenible bajo la marca ZERIT de Bristol-

Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; lamivudina (3TC) obtenible bajo la marca EPIVIR de Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89) descrito en la WO 96/30025 y obtenible bajo la marca ZIAGEN de Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709, adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] obtenible bajo la marca PREVON de Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobucavir (BMS-180194), un inhibidor de transcriptasa inversa nucleosídico descrito en la patente europea 0358154 y la patente europea 0736533 y bajo el desarrollo de Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543; BCH-10652, un inhibidor de transcriptasa inversa (bajo la forma de una mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) desarrollado por Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7 Canadá, emitricitabina [(-)-FTC] licenciado de Emory University bajo Emory Univ., patente norteamericana N° 5.814.639 y bajo el desarrollo de Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2',3'-dideoxi-5-flúor-citideno), licenciado por Yale University a Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511; DAPD, el nucleósido de purina, (-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano descrito en la patente europea 0656778 y licenciado por la Universidad de Emory y la Universidad de Georgia para Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; y lodenosina (FddA), 9-(2,3-dideoxi-2-flúor-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de transcriptasa inversa a base de purina estable al ácido descubierto por la NIH y desarrollado por U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA 19428.

El término "inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos" ("NNRTI"s) tal como se emplea aquí se refiere a no-nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa de HIV-1.

Los NNRTIs apropiados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587) obtenible bajo la marca VIRAMUNE de Boehringer Ingelheim, que es el fabricante para Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; delaviradina (BHAP, U-90152)

88 332

obtenible bajo la marca RESCRIPTOR de Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807; efavirenz (DMP-266) una benzoxazin-2-ona descrito en WO 94/03440 y obtenible bajo la marca SUSTIVA de DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723, PNU-142721, una fuopiridina-tio-pirimida desarrollada por Pharmacia and Upjohn, Bridgewater NJ 08807; AG-1549 (anteriormente Shionogi # S-1153); 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbonato descrito en WO 96/10019 y bajo desarrollo clínico de Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona) descubierto por Mitsubishi Chemical Co. y desarrollado por Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de cumarina descritos en NIH patente norteamericana N° 5.489.697, otorgada a Med Chem Research, que co-desarrolló (+)calanolida A con Vita-Invest como producto oralmente administrable.

El término "inhibidor de proteasa" ("PI") tal como se emplea aquí se refiere a inhibidores de la proteasa HIV-1, una enzima necesaria para la disociación proteolítica de los precursores de poliproteína viral (por ejemplo poliproteínas Pol virales GAG y GAG), en las proteínas funcionales individuales que se encuentran en HIV-1 infeccioso. Los inhibidores de proteasa HIV incluyen compuestos que tienen una estructura peptidomimética, alto peso molecular (7600 daltons) y un carácter peptídico substancial por ejemplo CRIXIVAN obtenible en Merck) así como también inhibidores de proteasa no peptídicos por ejemplo VIRACEPT (obtenible en Agouron).

Los PIs apropiados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959) obtenible en forma de cápsulas duras de gel bajo la marca INVIRASE, y cápsulas blandas de gelatina bajo la marca FORTOUASE de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538) obtenible bajo la marca NORVIR de Abbott

2133

Laboratories, Abbott Park, IL 60064; indinavir (MK-639) obtenible bajo la marca CRIVAN de Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004; nelfinavir (AG-1343) obtenible bajo la marca VIRACEPT de Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; amprenavir (141W94), marca AGENERASE, un inhibidor de proteasa no peptídica desarrollada por Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211 y obtenible en Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC bajo un programa de acceso expandido; lasinavir (BMS-234475) obtenible en Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 (descubierto originalmente por Novartis, Basilea, Suiza (CGP-61755); DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont y desarrollada por Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322623, un azapéptido desarrollado por Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543, como un HIV-1 PI de segunda generación; ABT-378 desarrollado por Abbott, Abbott Park, IL 60064; y AG-1549, un carbamato de imidazol oralmente activo descubierta por Shionogi (Shionogi # S-1153) y desarrollado por Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020.

Otros agentes antivirales incluyen hidroxurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Project N° 11607. Hidroxurea (Droxia), un inhibidor de ribonucleósido trifosfato reductasa, que es la enzima que está involucrada en la activación de las células T, que fue descubierta en el NCI y que está siendo desarrollada por Bristol-Myers Squibb; en estudios preclínicos, se demostró que tenía un efecto sinérgico sobre la actividad de la didanosina y ha sido estudiado con estavudina. El IL-2 ha sido descrito en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299, y en las patentes norteamericanas Nos. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585 y 4949314 de Chiron y que se obtiene bajo la marca PROLEUKIN (aldesleuquina) de Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997 en forma de un polvo liofilizado para infusión IV o para administración sc mediante reconstitución y dilución con agua, una dosis de aproximadamente 1 hasta



aproximadamente 20 millones IU/día, se prefiere sc; una dosis de aproximadamente 15 millones IU/día, es mucho más preferible sc. IL-12 se ha descrito en la WO 96/25171 y puede obtenerse en Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199 y American Home Products, Madison, NJ 07940; se prefiere una dosis de aproximadamente 0,5 microgramos/kg/día hasta aproximadamente 10 microgramos/kg/día, se prefiere sc. La pentafusida (DP-178, T-20) que es un péptido sintético de 36-aminoácidos descrito en la patente norteamericana N° 5.464.933 transferida de Duke University a Trimeris que desarrolla pentafusida en colaboración con Duke University; la pentafusida actúa inhibiendo la fusión de HIV-1 a membranas objetivo. La pentafusida (3-100 mg/día) se administra como infusión sc continua o inyección conjuntamente con efavirenz y 2 PI a pacientes HIV-1 positivos refractarios a una terapia de combinación triple; se prefiere el uso de 100 mg/día. Yisum Project N° 11607, una proteína sintética basada en la proteína HIV-1 Vif, está bajo desarrollo preclínico de Yisum Research Development Co., Jerusalén 91042, Israel. Ribavirina, 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, puede obtenerse en ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA; su manufactura y formulación han sido descritos en la patente norteamericana N° 4.211.771.

El término "terapia anti-HIV-1" tal como se usa aquí se refiere a cualquier droga anti-HIV-1 que resulte útil para tratar infecciones causadas por HIV-1 en el hombre solamente, o como parte de terapias de combinación de multidrogas, especialmente las terapias de combinación HAART triples y cuádruples. Las terapias anti-HIV-1 conocidas apropiadas típicas incluyen, pero no están limitadas a terapias de combinación de multidrogas tales como (i) por lo menos tres drogas anti-HIV-1 seleccionadas de NRTIs, una PI, una segunda PI, y una NNRTI; y (ii) por lo menos dos drogas anti-HIV-1 seleccionadas de NNRTIs y PIs. Las terapias de combinación de multidrogas apropiadas de HAART incluyen:

31
335

(a) terapias de combinación triple tales como dos NRTI y una PI; o (b) dos NRTI y una NNRTI; y (c) terapias de combinación cuádruple tales como dos NRTI, una PI y una segunda PI o una NNRTI. En el tratamiento de pacientes no tratados previamente, se prefiere comenzar con un tratamiento de anti-HIV-1 con terapia de triple combinación; se prefiere el uso de dos NRTI y una PI a menos que exista intolerancia a PIs. El cumplimiento con la droga es esencial. Los niveles de CD4⁺ y HIV-1-ARN en el plasma deben ser monitoreados cada 3-6 meses. Si existiera una meseta de carga viral, puede agregarse una cuarta droga por ejemplo una PI o una NNRTI. Ver la tabla siguiente donde se describen adicionalmente terapias típicas:

TERAPIAS DE COMBINACION DE MULTIDROGAS ANTI-HIV-1

A. Terapias de Triple Combinación

1. Dos NRTIs¹ + un PI²
2. Dos NRTIs¹ + un NNRTI³

B. Terapias de Combinación Cuádruple⁴

Dos NRTIs + un PI + un segundo PI o un NNRTI

C. ALTERNATIVAS:⁵

Dos NRTI¹

Un NRTI⁵ + un PI²

Dos PIs⁶ ± un NRTI⁷ o NNRTI³

Un PI² + un NRTI⁷ + un NNRTI³

Handwritten signature and number 326

NOTAS DE PIE DE TABLA

1. Una de las siguientes: zidovudina + lamivudina; zidovudina + didanosina; estavudina + lamivudina; estavudina + didanosina; zidovudina + zalcitabina.
2. Cápsulas de gelatina blanda de indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.
3. Nevirapina o delavirdina.
4. Ver A-M. Vandamme et al Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9:187 a p 193-197 y Figuras 1 + 2.
5. Los regímenes alternativos para pacientes incapaces de tomar un régimen recomendado debido a problemas de cumplimiento o debido a problemas de toxicidad, y para aquellos que fallan o tienen un relapso en un régimen recomendado. Las combinaciones de doble nucleósido pueden conducir a resistencia al HIV y a fallas clínicas en muchos pacientes.
6. La mayor parte de los datos obtenidos con saquinavir y con ritonavir (cada una en una toma de 400 mg).
7. Zidovudina, estavudina o didanosina.

Los agentes conocidos para el tratamiento de artritis reumatoide, trasplante y enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad inflamatoria del intestino y esclerosis múltiple pueden administrarse en combinación con los antagonistas CCR5 de la presente invención de la manera siguiente:

rechazo de trasplante de órganos sólidos y enfermedad de injerto versus huésped: supresores de inmunidad tales como ciclosporina e interleuquina-10 (IL-10), tacrolimus, globulina antilinfocítica, anticuerpo OKT-3, y esteroides;

enfermedad inflamatoria del intestino: IL-10 (ver patente norteamericana 5.368.854), esteroides y azulfidina;

artritis reumatoide: metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, esteroides y micofenolato de mofetil;

esclerosis múltiple: interferón-beta, interferón-alfa, y esteroides.

Algunos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (por ejemplo enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros y rotámeros). La invención contempla todos dichos isómeros tanto en forma pura como en mezcla; incluyendo mezclas racémicas.

Algunos de los compuestos serán de naturaleza ácida, por ejemplo aquellos compuestos que poseen un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. Estos compuestos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales pueden incluir sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. Asimismo se contemplan las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoníaco, alquil aminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

Algunos compuestos básicos forman también sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de adición de ácido. Por ejemplo, los átomos de pirido-nitrógeno pueden formar sales con ácidos fuertes, mientras que los compuestos que tienen substituyentes básicos tales como grupos amino forman también sales con ácidos más débiles. Ejemplos de ácidos apropiados para la formación de sales son ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Las sales se preparan por contacto de la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse por tratamiento de la sal con una solución de base acuosa diluida apropiada tal como NaOH acuosa diluida, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio.

32738

Las formas de base libre difieren de sus respectivas formas salinas en cierto modo en cuanto a las propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares, pero el ácido y las sales base son por otra parte equivalentes a sus respectivas formas de base libre para los propósitos de la invención.

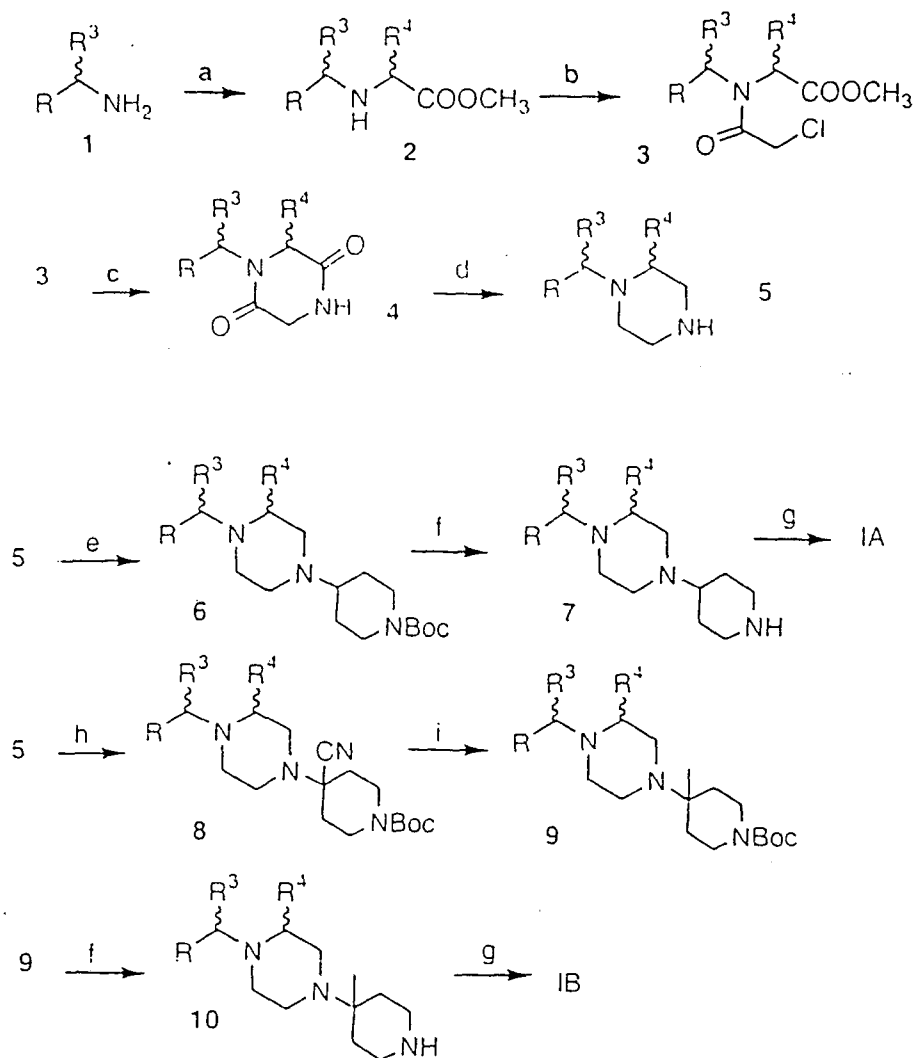
Todas dichas sales de base y ácidas destinadas a sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y de base se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en el arte, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en los siguientes esquemas de reacción, mediante los métodos descritos en los ejemplos siguientes, y mediante el uso de los métodos descritos en WO 96/26196 y WO 98/05292.

Los siguientes solventes y reactivos pueden mencionarse aquí mediante las abreviaturas indicadas: tetrahidrofurano (THF); etanol (EtOH); metanol (MeOH); ácido acético (HOAc o AcOH), acetato de etilo (EtOAc); N,N-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoracético (TFA); 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT); ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA); trietilamina (Et₃N); éter dietílico (Et₂O); sulfóxido de dimetilo (DMSO); y clorhidrato de carbodiimida de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilo (DEC). RT es temperatura ambiente y TLC es cromatografía de capa delgada. Me es metilo, Et es etilo, Pr es propilo, Bu es butilo, Ph es fenilo, y Ac es acetilo.

239

Esquema 1



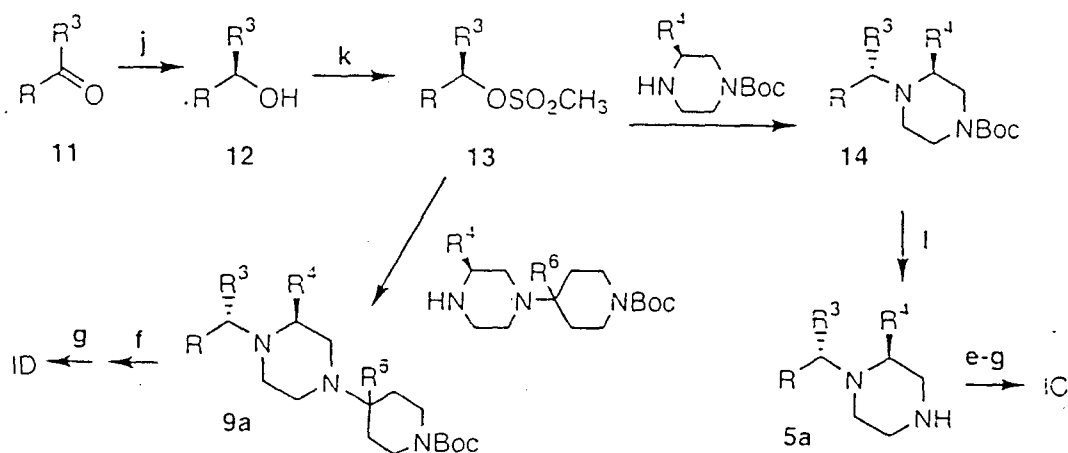
Reactivos y condiciones: a: R⁴CH(OSO₂CF₃)CO₂CH₃, base (por ejemplo, K₂CO₃); b: ClCH₂COCl, c: NH₃; d: NaBH₄-BF₃; e: N-Boc-4-piperidona, NaBH(OAc)₃; f: CF₃CO₂H; g, acilación; h: N-Boc-4-piperidona, Ti(OPr-i)₄, Et₂AlCN; i: CH₃MgBr.

En el Esquema 1, una bencilamina (1), donde R y R³ son tal como se han definido más arriba y R¹ es hidrógeno, se convierte a través de (2) y (3) a la dicetopiperazina (4), donde R⁴ es tal como se ha definido más arriba, que se

26 340

reduce a la piperazina (5). Dependiendo del sustituyente R^6 deseado, este se procesa de dos formas. La aminación reductiva proporciona (6), que puede desprotegerse a (7) y finalmente puede acilarse para los compuestos de fórmula IA donde R^5 y R^6 son H; alternatively, una reacción modificada Strecker sobre (5) proporciona el aminonitrilo (8), el cual, después de tratamiento con metilo Grignard proporciona (9), la desprotección a (10) y la N-acilación final proporciona los compuestos de fórmula IB donde R^5 es H y R^6 es metilo. La acilación de (7) y (10) se lleva a cabo bajo condiciones convencionales por ejemplo con un compuesto R^2COOH y con reactivos tales como DEC y HOBT. El uso de un compuesto quiral de la fórmula 1, por ejemplo, (S)-metil bencilamina 4-substituida, y un lactato quiral en la etapa a, por ejemplo metil (R)-lactato triflato, darán como resultado compuestos quirales de las fórmulas IA y IB.

Esquema 2



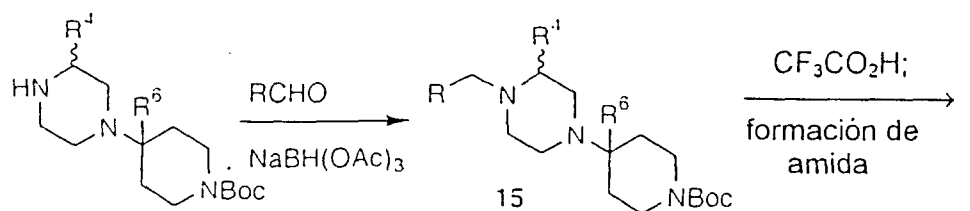
Reactivos: j: oxaborazolidina, BH_3 ; k: CH_3SO_2Cl , base; l: CF_3CO_2H .

En el Esquema 2, los compuestos se preparan mediante un proceso de alquilación sobre un derivado piperazina pre-formado. Por ejemplo, los compuestos preferidos con estereoquímica S,S pueden obtenerse de esta manera por reducción quiral de una cetona (11) al alcohol (12), activación como mesilato,

341

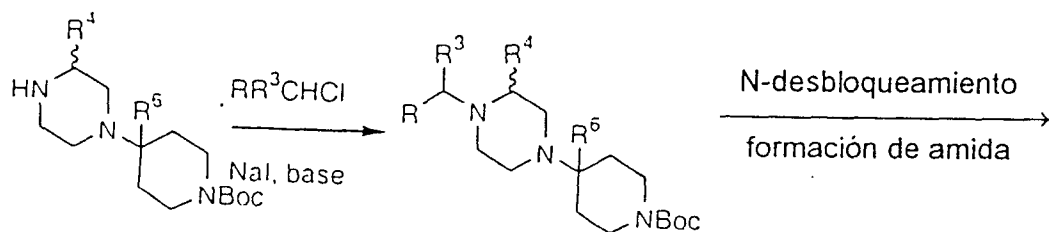
y desplazamiento con inversión mediante tratamiento con una piperazina apropiada, la cual puede estar mono-protégida, en cuyo caso la elaboración final requiere desprotección seguida de las etapas descriptas en (e) - (g) en el Esquema 1 para obtener IC, o pueden elaborarse antes de la etapa de desplazamiento, en cuyo caso las etapas finales son (f) y (g) (desprotección y acilación) tal como en el Esquema 1 para obtener ID.

Esquema 3



Para los compuestos en los cuales R^3 y R^1 son cada uno H, puede usarse o la ruta de alquilación del Esquema 2 o bien un método de aminación reductiva tipificado en el Esquema 3.

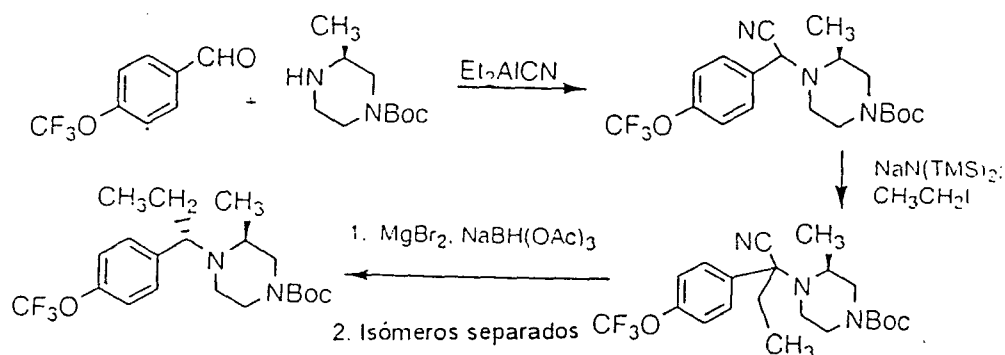
Esquema 4



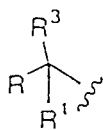
742

Para los compuestos diarilo, en los cuales R y R³ son cada uno arilo, se prefiere un método de alquilación tipificado en el Esquema 4.

Esquema 5



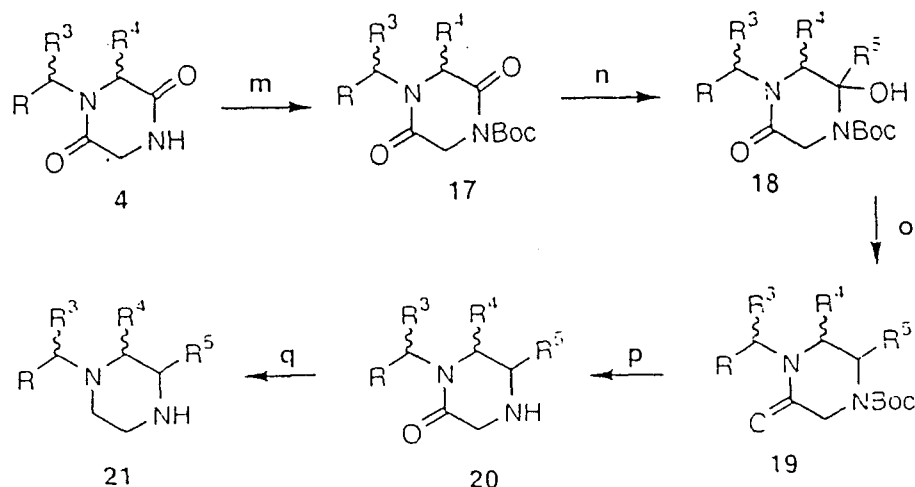
Las piperazinas de fórmula 14, especialmente aquellas en las cuales R³ es alquilo C₂-C₆ o bencilo pueden obtenerse también mediante un procedimiento en



el cual se introduce la porción tal como se muestra más arriba mediante una secuencia de alquilación-decianación. La reacción está ejemplificada para compuestos en los cuales R es CF₃O-fenilo, R¹ es hidrógeno, R³ es etilo y R⁴ es metilo, pero empleando los materiales de partida apropiados, pueden prepararse de manera similar otros compuestos de fórmula 14.

3/23

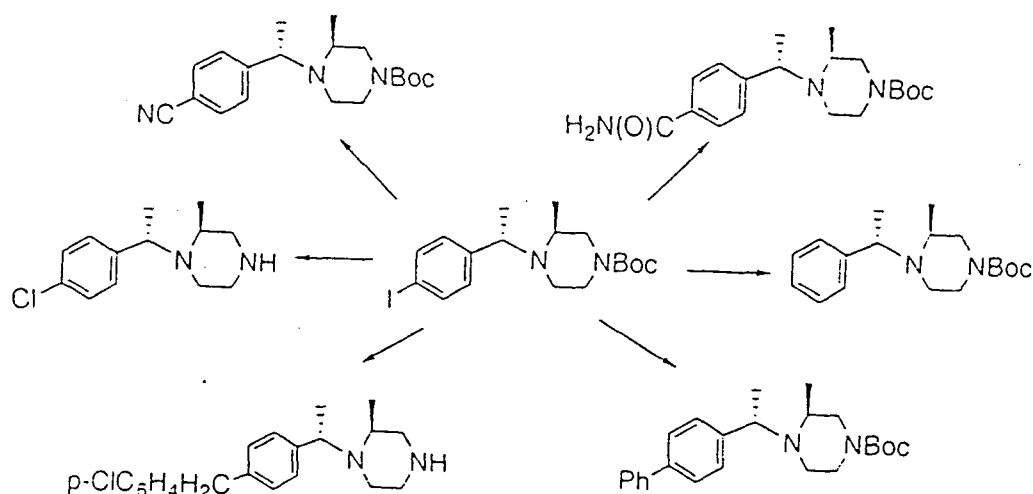
Esquema 6



Reactivos: m: BOC_2O , base; n: R^6MgBr ; o: $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$, NaBH_3CN ; p: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; q: NaBH_4 , BF_3 .

Tal como se muestra en el Esquema 6, los compuestos portadores de un grupo adicional en R^5 en el anillo piperazina pueden prepararse a partir de los intermediarios dicitopiperazina (4) del Esquema 1. (4) es activado por la conversión al compuesto N(t-butoxicarbonilo) (17); adición de un reactivo de Grignard y reducción secuencial, la desprotección y reducción de lactama provee (21), que puede usarse para preparar los compuestos de la fórmula I de la manera descrita para el intermediario (5) en el Esquema 1.

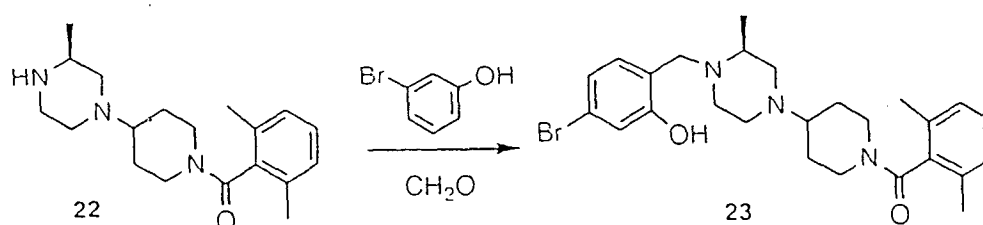
Esquema 7



[Handwritten signature]

Muchas piperazinas en las cuales R es R⁸-fenilo (o sus derivados Boc) que se muestran en el Esquema 1 pueden obtenerse a partir de un intermediario común, donde R⁸ es I. Se muestran varios ejemplos en el esquema anterior, donde R⁸ se convierte a Cl, CN, -C(O)NH₂, H, Ph y p-ClC₆H₄CH₂-. Los procedimientos detallados para estas conversiones se proveen en los siguientes ejemplos. La piperazina resultante o BOC-piperazina se trata luego tal como se muestra en el Esquema 1.

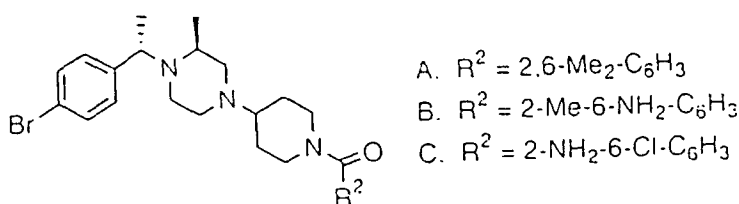
Esquema 8



Algunos de los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante un método Mannich, tal como se muestra en el ejemplo específico del Esquema 8.

Los compuestos que son útiles en esta invención están ejemplificados mediante los siguientes ejemplos preparativos, que no deben considerarse limitativos del alcance de la descripción. Las vías mecánicas alternativas y las estructuras análogas dentro del alcance de la invención pueden resultar aparentes para los expertos en la materia.

Ejemplo 1



Etapas 1: Se agita R-lactato de metilo (5,0 g) en CH₂Cl₂ (40 ml) a -70°C y se le agrega anhídrido trifluormetansulfónico (7,6 ml), y luego 2,5-lutidina (7,8 ml).

[Handwritten signature]

Se saca del medio de enfriamiento, se agita durante 0,5 horas, se lava con HCl 2N y se agrega la solución orgánica a (S)-metil 4-bromobencilamina (9,0 g) y K_2CO_3 (11,2 g) en agua (60 ml). Se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, se seca la fase orgánica sobre K_2CO_3 , se evapora y cromatografía sobre gel de sílice con $Et_2O-CH_2Cl_2$ para proporcionar el producto deseado (7,50 g) en forma de un aceite espeso.

Etapa 2: Se refluja el producto de la etapa 1 (7,5 g) en 1,2-dicloroetano (40 ml) y $ClCH_2CLCl$ (5,0 ml) durante 5 horas, y luego se evapora y usa el residuo resultante directamente para la etapa siguiente.

Etapa 3: Se agita el producto de la etapa 2 en DMSO (80 ml), agua (10 ml) y NaI (8 g), se enfría en hielo, se agrega una solución de NH_4OH concentrado (15 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agrega agua (200 ml) por goteo, se recoge el sólido, se lava bien con agua y se seca a $70^\circ C/5$ mm para la dicetopiperacina, que es apropiada para la etapa siguiente.

Etapa 4: Se agita una mezcla del producto de la etapa 3 (6,8 g), 1,2-dimetoxietano (60 ml) y $NaBH_4$ (3,4 g) bajo N_2 , se agrega $BF_3O \cdot OEt_2$ (6,8 ml) por goteo, y luego se calienta a $100^\circ C$ durante 10 horas. Se enfría y agrega CH_3OH (20 ml) por goteo, seguido de HCl (30 ml). Se calienta a $100^\circ C$ durante 1 hora, se enfría, se basifica con un exceso de NaOH 2N y se extrae con EtOAc. Se seca sobre K_2CO_3 y se evapora para obtener la piperazina (5,85 g) apropiada para la etapa siguiente.

Etapa 5: Se agita durante 20 horas a temperatura ambiente una mezcla del producto de la etapa 4 (5,48 g), N-Boc-4-piperidinona (4,32 g), HOAc (1,15 ml), CH_2Cl_2 (80ml) y triacetoxi-borohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$) (8,3 g). Se agrega lentamente un exceso de una solución acuosa de Na_2CO_3 , se agita durante 0,5 horas, se separa y se filtra la fase orgánica a través de una almohadilla de gel de sílice lavando con 10:1 de $CH_2Cl_2-Et_2O$ para eluir todo el producto. Se evapora y

246

disuelve el residuo en Et₂O (100 ml). Se agita y agrega una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) por goteo. Se recoge el sólido, se lava con Et₂O, y se agita con CH₂Cl₂ y con un exceso de NaOH acuoso. La fase orgánica se seca sobre K₂CO₃ y se evapora para obtener el producto deseado (5,45 g).

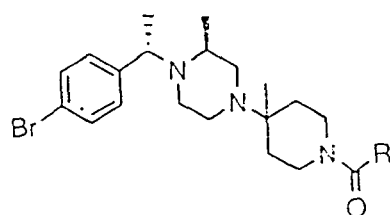
Etapla 6: Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla del producto de la etapa (1,5 g) y TFA (4ml). Se evapora, se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con un exceso de solución de NaOH 1N. Se seca sobre K₂CO₃ y se evapora para obtener el producto (1,15 g).

Compuesto 1A: Siguiendo los procedimientos convencionales, se hace reaccionar el producto de la etapa 6 con cloruro de 2,6-dimetilbenzoil en CH₂Cl₂ y NaOH acuoso, y se convierte el producto al clorhidrato. P.f. 185-192°C (descomposición). HRMS hallado: 498.2130; NH⁺ Calc: 498.2120.

Compuesto 1B: Siguiendo el procedimiento convencional, se acopla el producto de la etapa 6, ácido 2-amino-6-metilbenzoico usando HOBT y DEC con diisopropiletilamina en DMF, se purifica la amida mediante TLC preparativa y se convierte al clorhidrato. P.f. 188-196°C (descomposición). HRMS hallado: 499,2069; MH⁺ Calc: 499.2072.

Compuesto 1C: Siguiendo el método anterior, se acopla el producto de la etapa 6 con ácido 2-amino-6-clorobenzoico y se convierte después de la purificación al clorhidrato. P.f. 192-200°C (descomposición). HRMS Hallado: 519,1530, MH⁺ Calc: 519.1526.

Ejemplo 2



- A. R² = 2,6-Me₂C₆H₃
- B. R² = 2-NH₂-6-Cl-C₆H₃
- C. R² = 2-Me-6-OH-C₆H₃
- D. R² = 2-Me-6-NH₂C₆H₃

Etapa 1: Se agita el producto del Ejemplo 1, etapa 4 (1,00 g) N-t-butoxicarbonil-4-piperidinona (0,77 g) e isopropoxido de titanio (IV) isopropoxido ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) (1,00 g) durante 20 horas a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 (15 ml), se refluja durante 3 horas y se enfria a temperatura ambiente. Se agrega cianuro de dietilaluminio (Et_2AlCN) (4,2 ml de una solución de tolueno 1M) y se agita durante 5 días a temperatura ambiente bajo N_2 seco. Se elabora en CH_2Cl_2 -acuosa NaOH, se seca y se evapora la fase orgánica y se cromatografía sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 - CH_3OH (100:1) para obtener el producto deseado (0,72 g).

Etapa 2: Se hace reaccionar el producto de la etapa 1 (0,70 g) en THF seco (15 ml) bajo N_2 con CH_3MgBr (4 ml de una solución de Et_2O EM) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se elabora en EtOAc-agua y se filtra la fase orgánica a través de gel de sílice, y se lava con EtOAc.

Se evapora para obtener el producto deseado (0,65 g).

Etapa 3: Se desprotege el producto de la etapa 2 con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 6.

Compuesto 2A: Se hace reaccionar el producto de la etapa 3 con cloruro de dimetilbenzoilo tal como se describió en el Ejemplo 1 y se convierte a la sal de HCl. P.f.: 180-187°C (descomposición). HRMS hallado: 512.2272; MH^+ Calc. 512.2276.

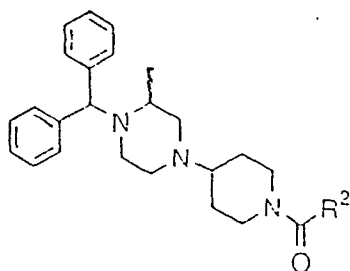
Compuesto 2B: Se hace reaccionar el producto de la etapa 3 con ácido 2-amino-6-clorobenzoico tal como se describió en el Ejemplo 1, se purifica el producto crudo mediante TLC preparativa y se convierte a la sal de HCl. P.f. 195-200°C (descomposición). HRMS hallado. 535.1662; MH^+ Calc. 535.1652.

Compuesto 2C: Se hace reaccionar el producto de la etapa 3 con ácido 2-hidroxi-6-metilbenzoico tal como se describió en el Ejemplo 1, se purifica el producto crudo por TLC preparativo y se convierte a la sal de HCl. P.f.: 206-210°C (descomposición). HRMS Hallado: 514.2067; MH^+ Calc. 514.2069.

10/11/2014

Compuesto 2D: Se hace reaccionar el producto de la etapa 3 con ácido 2-amino - 6-metilbenzoico usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se purifica el producto crudo por TLC preparativo y se convierte a la sal de HCl. P.f.: 205-209°C (descomposición). HRMS Hallado: 513.2227; MH^+ Calc. 513.2229.

Ejemplo 3



- A. $R^2 = 2,6\text{-di-Me-C}_6\text{H}_3$
- B. $R^2 = 2\text{-NH}_2\text{-6-Cl-C}_6\text{H}_3$
- C. $R^2 = 2,4\text{-di-Me-3-piridilo}$

Ejemplo 1: Se refluja y agita una mezcla de clorhidrato de éster metílico de S-alanina (14 g), Na_2CO_3 anhidro (60 g), CH_3CN seco (125 ml), clorodifenilmetano (22,3 g) y NaI (5 g) durante 6 horas. Se enfría, se agrega hielo- H_2O y extrae con Et_2O (350 ml, y luego 50 ml). Se combinan los extractos de Et_2O y se lavan con porciones de HCl acuoso 1N: 200 ml, 100 ml, y luego 4 x 10 ml. Se combinan los extractos acuosos ácidos, se agita y se agrega un exceso de Na_2CO_3 en pequeñas porciones hasta que se basifica la mezcla. Se extrae con Et_2O , se seca sobre MgSO_4 y se evapora para obtener el compuesto N-difenilmetilo (232,2 g).

Etapas 2: Se refluja todo el compuesto anterior con ClCH_2COCl (10 ml) en dicloroetano (60 ml) durante 4 horas. Se evapora, y co-evapora con tolueno (20 ml). El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (200 ml), se agita durante 0,5 horas con carbón activado (10 g), se filtra y evapora. El residuo se agita bajo enfriamiento con hielo en DMSO (200 ml) y gradualmente se le agrega NH_3 acuoso concentrado (100 ml), luego NaI (10 g). Se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agrega agua helada (500 ml), se recoge el sólido, se lava bien con agua, y luego con varias pequeñas porciones de una mezcla de 10:1 hexano

28
349

Et₂O, y se seca a 50°C bajo alto vacío para obtener la dicetopiperacina sólida (15,5 g). Se recristaliza una pequeña muestra de CH₂Cl₂-hexanos. P.f. 186-188 °C; [α]_{D20} = +272,6°.

Etapa 3: Se agita el producto de la etapa 2 (4,0 g) en dimetoxietano (40 ml) y NaBH₄ (1,6 g) bajo N₂ y se agrega BF₃.OEt₂ (3,2 ml) lentamente. Se refluja durante 20 horas. Se enfría y se agrega CH₃OH (10 ml) por goteo, y luego HCl concentrado (15 ml). Se refluja durante 2 horas y se elabora en exceso en NaOH acuoso 2N y se extrae con CH₂Cl₂. Se seca sobre K₂CO₃ y se evapora. Se cromatografía sobre sílices, se eluye con mezclas de CH₂Cl₂-CH₃OH, y finalmente con 5:1:0,1 CH₂Cl₂-CH₃OH, 5:1:0,1 v/v/v CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH. Se combinan y evaporan las fracciones del producto para obtener el producto deseado (1,95 g) en forma de una goma de color amarillo pálido.

Etapa 4: Se agita una mezcla del producto de la etapa 3 (0,50 g), N-aliloxycarbonil-4-piperidona (0,40 g), CH₂Cl₂ (5 ml) y NaBH(OAc)₃ (0,70 g) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se elabora en CH₂Cl₂ y un exceso NaOH acuoso, se seca sobre MgSO₄, se evapora y se aísla el producto mediante TLC preparativa, eluyendo con 10% de Et₂O en CH₂Cl₂, para obtener el compuesto deseado (0,80 g) en forma de un aceite contaminado con una pequeña cantidad de cetona de partida, pero apropiado para la etapa siguiente.

Etapa 5: Se agita una mezcla de l producto de la etapa 4 (0,80 g), CH₃CN (20 ml), agua (5 ml), y piperidina (1,5 ml). Se agrega tri(4-sulfofenil)fosfina (0,072 g) y acetato de paladio (II) (0,02 g) y se agita a temperatura ambiente bajo N₂ durante 2 horas. Se elabora con NaH acuoso, se extrae con 5:1 v/v tolueno: CH₂Cl₂, se seca sobre K₂CO₃ y se evapora para obtener un aceite de color amarillo que es apropiado para la acilación.

Compuesto 3A: Se agita y refluja una mezcla del producto de la etapa 5 (0,10 g), N-(2,6-dimetoxibezoil)-4-piperidinona (0,10 g), CH₂Cl₂ (2ml) y NaBH (OAc)₃ (0,15

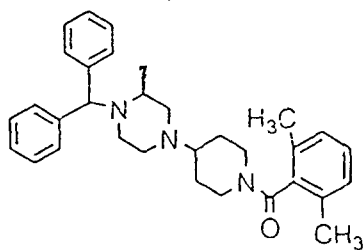
19
370

g) durante 2,5 horas, se enfría, y se elabora con CH_2Cl_2 (2 ml) y con NaOH acuoso. Se seca sobre MgSO_4 , se evapora y se aísla el producto principal mediante TLC preparativa eluyendo con 3:1 v/v Et_2O : CH_2Cl_2 . SE hace precipitar el clorhidrato para obtener el compuesto deseado en forma de la sal de HCl (0,13 g). P.f. 173-177°C (descomposición). HRMS Hallado: 482,3175; MH^+ Calc: 482,3171.

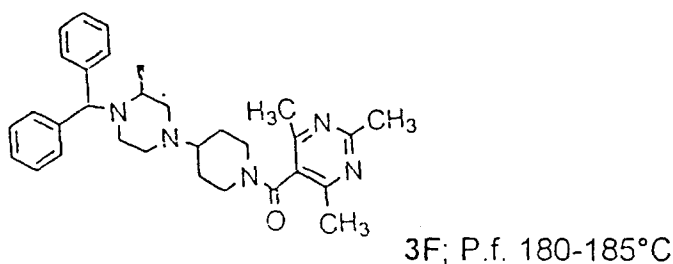
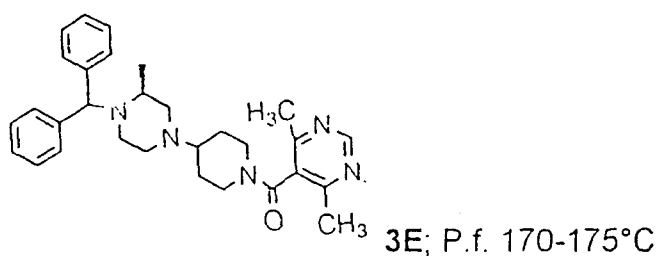
Compuesto 3B: Se acopla el producto de la etapa 5 con ácido 2-amino-6-clorobenzoico usando DEC-HOBT tal como se describió en el Ejemplo 1, se aísla el producto mediante PTLC y precipita el clorhidrato para proporcionar el compuesto 3B. P.f. 188-195°C (descomposición). HRMS Hallado: 503,2567; MH^+ Calc.: 503.2578.

Compuesto 3C: Se acopla el producto de la etapa 5 con ácido 2,4-dimetilnicotínico usando DEC-HOBT tal como se describió anteriormente, se aísla el producto mediante PTLC y se precipita el clorhidrato para proporcionar el compuesto 3C. P.f. 180-188°C (descomposición). HRMS Hallado: 483,3114; MH^+ Calc.: 483.3124.

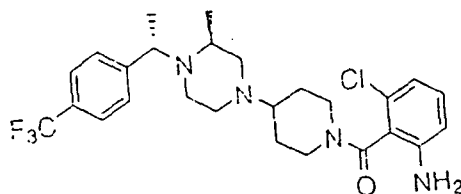
Usando procedimientos similares a los descritos más arriba, se prepararon los siguientes compuesto:



3D: P.f. 85-89°C; HRMS (MH^+) Hallado: 496,3343



Ejemplo 4



Etapla 1: Una solución de 4-trifluorometil acetofenona (1,88 g; 10 mmol) en THF seco (10 ml) seenfrió en un baño de hielo y se trató con (S)-2-metil oxaborolidina sólida recientemente preparada (0,54 g; 2 mmol). Después de 10 minutos, se agregó por goteo una solución de un complejo de borano 2M-sulfuro de metilo (3 ml; 6 mmol) en THF durante 5 minutos. La TLC al final de 30 minutos mostró que el material de partida había sido convertido a un producto más polar. La reacción se apagó con aproximadamente 5 ml de CH₃OH cuidadosamente hasta que cesó la efervescencia; los volátiles fueron extraídos al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCL 1N, agua, una solución de NaHCO₃ al 10% y salmuera. La concentración al vacío proporcionó 2g de una goma de color amarillo. La cromatografía de gel de sílice evaporativa (FSGC) usando 10-20% EtOAc en

Handwritten signature and initials.

hexanos proporcionó el alcohol quiral deseado (1,6 g; 84%) en forma de un aceite incoloro. TLC R_f = 0,6 en 25% EtOAc: hexanos.

Etapla 2: A una solución del producto de la etapa 1 (1,55 g; 8,16 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 enfriado en un baño de hielo se le agregaron Et_3N (2,3 ml; 16,32 mmol) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,87 ml; 10,6 mmol) para formar una solución blanca turbia. La reacción se apagó con agua y se extrajo el producto orgánico con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, con HCl 1N, con una solución al 10% de NaHCO_3 y salmuera. La concentración al vacío proporcionó al mesilato quiral (2,1 g 96%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. TLC R_f = 0,6 en 25% EtOAc: hexanos.

Etapla 3: Una solución del producto de la etapa 2 (2,1 g; 7,88 mmol), la 2(S)-metil piperazina N-BOC protegida (1,56 g, 7,8 mmol – preparada a partir de la reacción de 2(S)-metil piperazina con N-(ter-butoxi-carboniloxi)ftalimida) comercial y 2,2,6,6-tetrametil piperidina (1,34 ml; 8 mmol) en 14 ml de CN_3CN seco se calentaron a reflujo hasta que la TLC indicó la completa desaparición del mesilato (16 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 sólido y luego se concentró para obtener 2,8 g de una goma de color amarillo. La FSGC (20% EtOAc en hexanos) sirvió para aislar el (S,S)-diastereomero deseado (1,5 g; 52%) y el epímero bencílico, el diastereómero (R,S) (0,5 g; 17%) para un rendimiento combinado del 69%. TLC R_f = 0,75 (S,S) y 0,56 (R,S) en 25% EtOAc: hexanos.

Etapla 4: Se agregó TFA (6 ml) a una solución del producto de la etapa 3 en 12 ml de CH_2Cl_2 y la solución resultante de color amarillo anaranjado se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se apagó mediante agregado de una solución de NaOH 1N para ajustar el pH a 10. La elaboración de extracción en CH_2Cl_2 proporcionó 1,1 g de un jarabe de color amarillo. La FSGC usando 10% de CH_3OH en CH_2Cl_2 eliminó las impurezas menos polares y la

200 35

elución de gradiente con 1 % de Et_3N en 10% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ fue necesaria para eluir la amina libre deseada del (S,S) diastereómero. Rendimiento = 0,9 g (75%). TLC $R_f=0,5$ en 10% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Etapla 5: Una solución incolora del producto de la etapa 4 (0,9 g; 3,3 mmol), 4-piperidinona (0,86 g; 4,3 mmol), $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (1,05 g; 4,95 mmol) y AcOH glacial (80 μl) en 8 ml de CH_2Cl_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La TLC indicó la ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con una solución NaOH , agua (2 x) y salmuera. El extracto de CH_2Cl_2 se secó sobre MgSO_4 y se concentró para obtener 1,7 g de un aceite de color amarillo. La FSGC (25% acetona en hexanos) se usó para aislar el producto crudo (1,3 g; 86%) en forma de una espuma blanca. TLC $R_f=0,6$ en 25% acetona/hexanos.

Etapla 6: Se agregó TFA (5 ml) a una solución del producto de la etapa 5 (1,3 g; 2,87 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la solución resultante de color naranja amarillento se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se apagó con una solución de NaOH 1N y el pH se ajustó a 10. El producto orgánico se extrajo en 50 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con agua, luego con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La concentración proporcionó la amina libre (0,98 g; 98%); en forma de un jarabe de color amarillo. TLC $R_f=0,1$ en 25% acetona/hexanos.

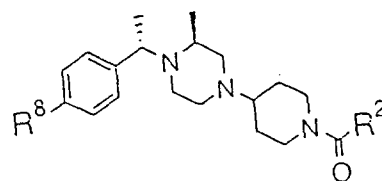
Etapla 7: El producto de la etapa 6 (0,78 g; 2,21 mmol), DEC (0,65 g; 3,4 mmol), HOBT (0,4g; 3,4 mmol) y ácido 2-amino-6-cloro benzoico (0,51 g, 2,9 mmol) se disolvieron en 8 ml de CH_2Cl_2 al cual se agregó diisopropiletil amina (0,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis de TLC mostró la ausencia del material de partida y la formación de dos manchas superpuestas de polaridad media (rotómeros de la amida impedida) como producto principal. El producto crudo (1,3 g) se aisló mediante elaboración extractiva y se purificó a través de FSGC usando 25% de acetona en CH_2Cl_2 .

204

como eluyente para dar el compuesto del título (0,88 g; 80%) como una espuma de color amarillo pálido. TLC $R_f = 0,45$ y $0,5$ en 25% acetona: CH_2Cl_2 .

Una solución del cloruro de hidrógeno en Et_2O (1M; 3ml) se agregó a una solución de la base libre del compuesto del título (0,76g; 1,54 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) para obtener un precipitado blanco instantáneo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajeron los volátiles en un evaporador giratorio y el residuo blanco se suspendió en tolueno seco (3 x 10 ml) y se sometió a azeotropía. El sólido blanco así obtenido se suspendió en Et_2O seco se contenía 10% EtOAc , se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con Et_2O (100 ml). La sal de HCl del compuesto del título se secó bajo alto vacío para proporcionar un sólido blancuzco (0,88 g; 95%). P.f.: 205-210°C.

El producto de la etapa 6 se convirtió a las otras amidas (4A-4E) tal como se describe en la etapa 7 usando los ácidos carboxílicos apropiados. Los datos físicos para los compuestos 4-4E tienen las siguientes estructuras:

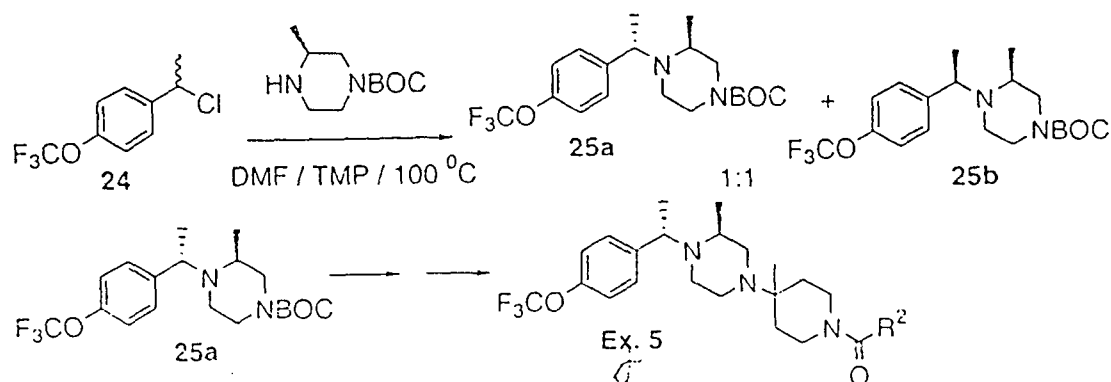


donde R^8 y R^2 son tal como se definen en la tabla:

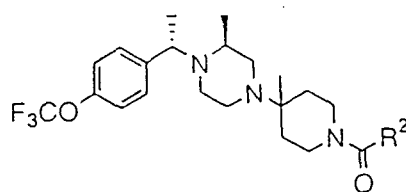
Ej.	R^8	R^2	P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	HRMS (MH^+)
4	CF_3		205-210	509.2295
4A	CF_3		192-195	489.2841
4B	CF_3		203-206	490.2681
4C	CF_3		186-190	488.2902
4D	CF_3		207-210	489.2851
4E	CF_3		152	505
4F	CF_3		--	490.2796

38

Ejemplo 5

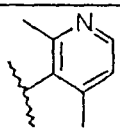
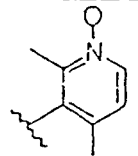
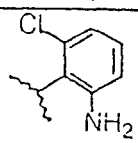
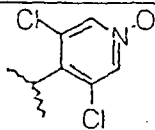
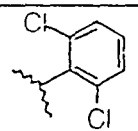
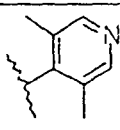
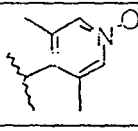
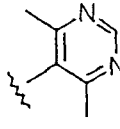
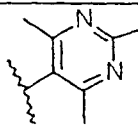


Una solución del cloruro bencílico racémico **24** (1,26 g, 5,62 mmol) que se preparó en forma fresca a partir de correspondiente carbinol, la 2(S)-metilpiperazina (1,12 g, 5,62 mmol) y 2,2,6,6,-tetrametil piperidina (TMP) (1,9 ml, 11,2 mmol) se disolvieron en DMF seco (2 ml) y se calentaron a 100-110°C (temperatura interna) durante 10 horas. El análisis TLC mostró la ausencia de **24** y la formación de dos productos bien separados. La mezcla se diluyó con agua y los orgánicos se extrajeron Et₂O. El extracto se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera y se concentró al vacío para obtener 2 g del producto crudo. La cromatografía evaporativa sobre gel de sílice y la elución primero con 25% de Et₂O-hexano seguido de 25% de EtOAc-hexano proporcionó ~0,5 gramos de **25a** y ~0,5 gramos de **25b** respectivamente (~ 45% de rendimiento combinado). TLC R_f= 0,6 (para **25a**) y 0,4 (para **25b**) en 25% EtOAc-hexanos. Se trató **25a** purificado tal como se describió previamente para obtener los productos finales 5 a 5F que tienen la fórmula.



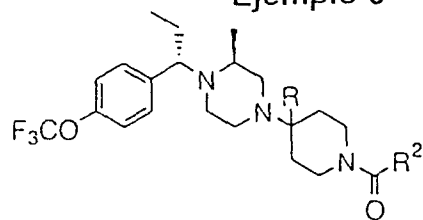
52
3B

en la cual R² es tal como se ha definido en la tabla:

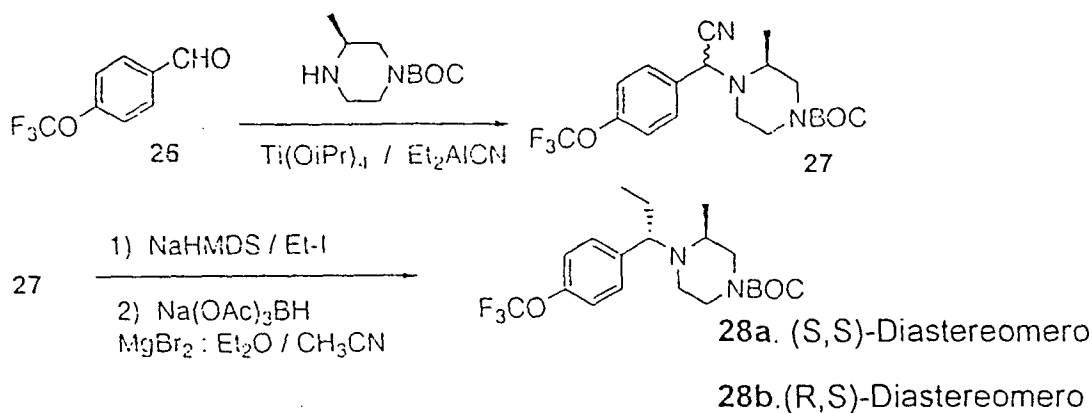
Ej.	R ²	P.f. (°C)	HRMS
5		208-212	519.2958
5A		198-203	535.2913
5B		233 (sharp)	539.2390
5C		190	575.1800
5D		253	558.1887
5E		202	519.2964
5F		190	535.2901
5G		198-203	--
5H		205-210	--

Handwritten signature and initials

Ejemplo 6



Etapa 1:



Una mezcla del aldehído **26** (3,9 g, 20,5 mmol), la 2(S)-metil-N-BOC-piperazina (4,1 g, 20,5 mmol) y Ti(OiPr)_4 (6,1 mL; 20,5 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se introdujo Et_2AlCN y se agitó durante un día más. La mezcla de reacción se procesó tal como se describió anteriormente para obtener 4,71 gramos (58%) de la ciano amina **27** después de FSGC (TLC $R_f = 0,45/0,5$ para los diastereómeros observados con 25% de Et_2O -hexanos como solvente).

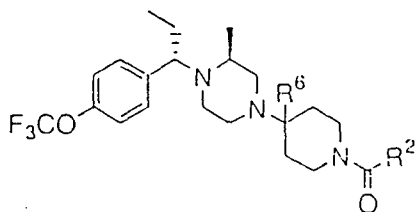
Etapa 2: Hexametildisilazina de sodio (1M; 3,1 ml) se agregó a una solución de **27** (1g; 2,5 mmol) en THF seco enfriado en un baño de hielo seco/acetona. La solución resultante de color amarillo brillante se trató con $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I})$ (7,5 mmol; 0,6 ml). El baño de hielo seco se extrajo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguida de suave calentamiento en un baño de agua caliente (40°C) durante 30 minutos. La TLC indicó dos manchas bien separadas. La elaboración convencional extractiva y la purificación con FSGC

5/18/318

proporcionó dos compuestos alquilados (Rendimiento combinado 0,7 g; 70%), TLC R_f = 0,6 y 0,4 (25% EtOAc/hexnanos).

Etapla 3: El producto de la etapa 2 se agitó con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2x) y $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1x) en CH_3CN durante un día. La mezcla de reacción se apagó con agua, los orgánicos se extrajeron en EtOAc y se procesaron para obtener 0,8 gramos del producto crudo. FSGC (25% EtOAc-hexanos) dieron ~0,4 gramos de cada diastereómero (rendimiento combinado ~100%) TLC R_f = 0,55 (28a) y 0,45 (28b) en 25% EtOAc-hexanos.

Etapla 4: Se procesó el compuesto 28a (S,S-diatereómero) a través de la secuencia usual de 5 etapas para completar la síntesis de los compuestos del Ejemplo 6, 6A y 6B con un grupo ipso-metilo así como también los compuestos 6C y 6D que carecen del grupo ipso-metilo:

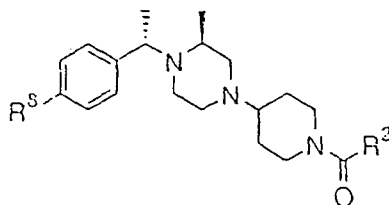


Ej.	R ⁶	R ²	P.f. (°C)	EM (MH ⁺)
6	CH ₃		204	549.5
6A	CH ₃		253	589.4
6B	CH ₃		260	534.4
6C	H		225	520.4
6D	H		215	575.4

CS 319

Ejemplo 7

Las síntesis de los compuestos con un grupo alquilo arilsulfonilo R^8 en la posición para se inició con la correspondiente acetofenona para substituida que se trató tal como en el Ejemplo 4, etapas 1-6 para obtener la sulfona que contenía los compuestos del Ejemplo 7 que tienen la fórmula:

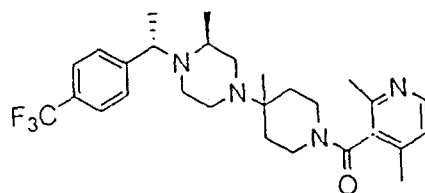


donde R^8 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^8	R^2	P.f. ($^{\circ}$ C)	HRMS (MH $^{+}$)
7	H ₃ CSO ₂ -		220-225	498.2790
7A	H ₃ CSO ₂ -		212-215	519.2197
7B			190 (desc.)	604.2861
7C			178 (desc.)	625.2246
7D			170 (desc.)	605.2799
7E			170 (desc.)	609.2540
7F			200 (desc.)	612.2336
7G			158 (desc.)	644.1735
7H	H ₃ CSO ₂ -		197 (desc.)	514.2847

56 260

Ejemplo 8



Etapla 1: Una solución del producto del Ejemplo 4, etapa 4 (1,25g; 4,6 mmol), N-BOC-4-piperidinona (0,91g; 4,6 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1,4 ml; 4,6 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se trató luego con Et_2AlCN (5,5 ml; solución 1M en tolueno) y se prosiguió la agitación durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agitó con una solución saturada de NaHCO_3 (10 minutos) y las capas se separaron tanto como fuera posible. La capa orgánica turbia (de la capa acuosa inseparable) se trató con un exceso de celite y se filtró lavando la torta de filtrado con EtOAc. Se separaron las capas del filtrado y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para obtener 2,16 g (98%) de una goma de color ámbar.

Etapla 2: La amina Strecker de la etapa 1 (2,16 g) se disolvió en THF seco, se enfrió en un baño de hielo y se trató con CH_3MgBr (7,5 ml de una solución de 3M en Et_2O). Al cabo de 1 hora, se extrajo el baño de hielo y la mezcla de reacción heterogénea de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se apagó con una solución saturada de NH_4Cl , se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La concentración proporcionó 2,2 g de una goma de color amarillo que se purificó por FSGC, eluyendo el producto principal para extraer las impurezas más polares usando una mezcla de 1:1 de CH_2Cl_2 :EtOAc. El

57 761

compuesto ipso-metílico se aisló en forma de una goma de color amarillo (1,85 g, 88%). TLC R_f = 0,5 en 1:1 Et₂O: hexanos.

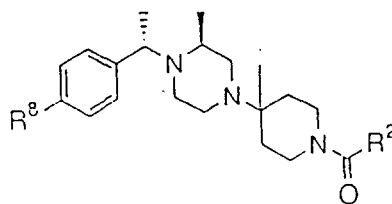
Etapa 3: Se agregó TFA (6 ml) a una solución del producto de la etapa 2 (1,5 g; 3,2 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se apagó con una solución en NaOH 1N a un pH de 9-10 y se procesó mediante extracción en CH₂Cl₂ para obtener 1,2 g del producto crudo. FSGC usando 1:1 de CH₂Cl₂: EtOAc se extrajeron todas las impurezas menos polares y la elución gradiente con 10% CH₃OH en CH₂Cl₂ y finalmente con 10% (ca. 7N-NH₃) CH₃OH en CH₂Cl₂ condujo a la aislación de la piperidina libre en forma de una goma de color amarillo (1,07 g; 90%). TLC R_f = 0,2 en 10% CH₃OH:CH₂Cl₂.

Etapa 4: Una solución del producto de la etapa 3 (1,03 g; 2,8 mmol), ácido 2,4-dimetil nicotínico (0,42 g; 2,8 mmol), DEC (0,8g; 4,2 mmol), HOBT (0,57g; 4,2 mmol) y diisopropil etil amina (1ml, 5,6 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agitaron a 25°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (25ml), se lavó con agua, con una solución de NaHCO₃ al 10% y salmuera, y luego se concentró para obtener 1,6 g del aceite crudo. La FSGC de este material usando elución gradiente con 10% de acetona-CH₂Cl₂ seguido por 2-5% CH₃OH en CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto del título (1,1g; 80%) en forma de una espuma blanca. TLC R_f = 0,45 en 5% CH₃OH-CH₂Cl₂.

La base libre del compuesto del título (1g; 2 mmol) aislada más arriba se disolvió en una mezcla de 1:1 de EtOAc:Et₂O (8 ml) y se agregó una solución fresca de cloruro de hidrógeno en Et₂O (6,1 ml de una solución 1M), formándose, instantáneamente un precipitado blanco. Después de agitar a 25°C durante 1 hora, se extrajeron los volátiles al vacío. El producto se suspendió en Et₂O y se filtró, lavando el filtrado con Et₂O. La sal de HCl del compuesto título así obtenida se secó al vacío (1,1g; p.f. 213-215°C). HRMS (MH⁺) 503.2997.

55 262

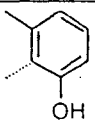
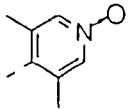
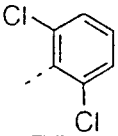
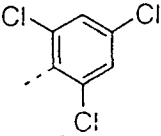
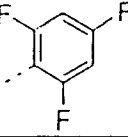
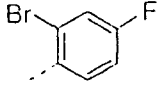
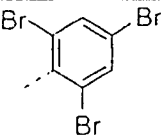
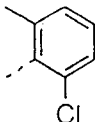
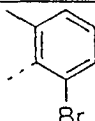
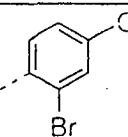
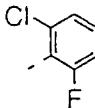
Las siguientes amidas 8A-8E se prepararon de manera similar a partir del producto de la etapa 3 usando los ácidos apropiados, los compuestos 8F-8H, donde el sustituyente R^8 es un grupo p-metil sulfonilo se prepararon de manera similar.



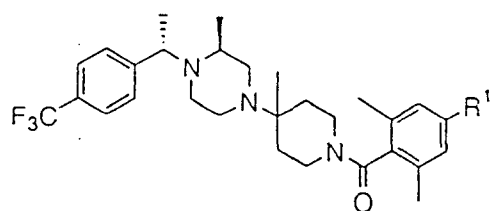
donde R^8 y R^2 son tal como se definen en la tabla:

Ej.	R^8	R^2	P.f. ($^{\circ}$ C)	HRMS (MH $^{+}$)
8A	CF $_3$		216	503.3021
8B	CF $_3$		222-224	504.2850
8C	CF $_3$		262-263	502.3039
8D	CF $_3$		216-218	523.2466
8E	CF $_3$		210-212	519.2970
8F	-SO $_2$ CH $_3$		201-205	512.2955
8G	-SO $_2$ CH $_3$		217-221	533.2355

39 76

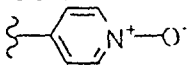
8H	-SO ₂ CH ₃		216-219	514.2736
8I	-CF ₃		195-198	--
8J	-CF ₃		250-255	528.1791
8K	-CF ₃		223-226	576.1562
8L	-CF ₃		>245	528.2439
8M	-CF ₃		176-181	570.1739
8N	-CF ₃		218-223	708.0040
8O	-CF ₃		215-220	522.2507
8P	-CF ₃		208-212	566.1987
8Q	-CF ₃		190-194	536.1442
8R	-CF ₃		255-257	526.2243

Usando los procedimientos descritos siguiendo la tabla, se prepararon los compuestos 8S-8EE que tienen la estructura



donde R¹¹ es tal como se define en la tabla:

764

Ej.	R ¹¹	P.f. (° C)	HRMS (MH ⁺)
8S	-OH	210-220 (2 x sal de HCl)	518.2997
8T	-OC(O)NHCH ₂ CH ₃	205-210 (2 x sal de HCl)	589.3374
8U	-OSO ₂ CH ₃	165-171 (2 x sal de HCl)	596.2757
8V		199-204 (2 x sal de HCl)	595.3254
8W	-CHO	88-92	530.2985
8X	-CH=NH-OCH ₃	202-205 (2 x sal de HCl)	559.3260
8Y	-CHF ₂	>245 (desc.) (2 x sal de HCl)	552.3020
8Z	-NH-C(O)-NH-CH ₂ CH ₃	214-219 (2 x sal de HCl)	588.3521
8AA	-NH ₂	92-98	517.3154
8BB	-NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	205-211 (2 x sal de HCl)	609.3078
8CC	-F	212-217 (2 x sal de HCl)	520.2949
8DD	-Cl	235-238 (2 x sal de HCl)	536.2663
8EE	-Br	237-240 (2 x sal de HCl)	580.2141

8S: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (75 mg, 0,16 mmol), EDC (61 mg, 0,32 mmol), HOBT (49 mg, 0,32 mmol). iPr₂NEt (0,16 ml, 0,96 mmol) y ácido 2,6-dimetil-4-hidroxi-benzocico (53 mg, 0,32 mmol) se recogieron en CH₂Cl₂ y se agitaron a 25°C durante 20 horas. La solución se concentró. La purificación a través de TLC (EtOAc, SiO₂) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, p.f. (2 x HCl sal) 210-220°C. HRMS (MH⁺) calcd. para C₂₉H₃₉O₂F₃, 518.2994; Hallado 518.2997.

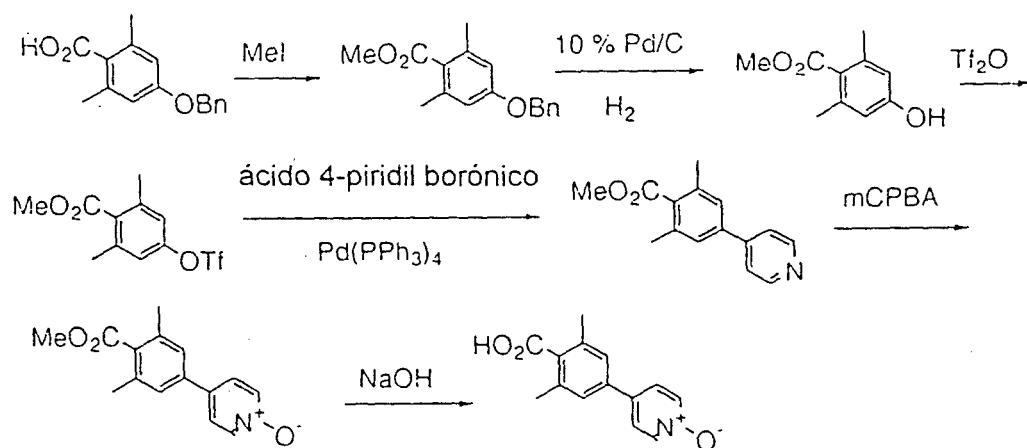
8T: 8S (100 mg, 0,19 mmol), isocianato de etilo (0,05 ml, 0,58 mmol) y Et₃N (0,13 ml, 0,95 mmol) se recogieron en CH₂Cl₂ y se agitaron a 25°C durante 16 horas. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 1N. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación a través de TLC preparativa (2/1 EtOAc/hexanos, SiO₂) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

265

8U: 8S (250 mg, 0,48 mmol), anhídrido de metan sulfonilo (250 mg, 1,44 mmol), y NaH (38 mg, 60wt% en aceite) se recogieron en THF y se agitaron a 25°C durante 20 horas. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación a través de TLC preparativa (1/1 EtOAc/hexanos, SiO₂) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (280 mg, 98%).

8V: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (50 mg, 0,1 mmol), EDC (38 mg, 0,2 mmol), HOBT (27mg, 0,2 mmol), iPr₂NEt (0,07 ml, 0,4 mmol) y ácido 2,6-dimetil-4-(N-oxido de 4-piridilo)-benzoico (73 mg, 0,3 mmol) (ver preparación siguiente) se recogieron en CH₂Cl₂ y se agitaron a 25°C durante 19 horas. La solución se concentró. La purificación a través de TLC preparativa (2/1 acetona/hexanos, SiO₂) proporcionó 8V en forma de un aceite de color amarillo (23 mg, 39%).

Preparación de ácido 2,6-dimetil-4-(N-oxido de 4-piridilo) benzoico



Etapla A: Acido 4-benziloxi-2,6-dimetil benzoico (8,7 g, 34 mmol; Thea, S. et al *Journal of teh American Chemical Society* 1985, 50, 1967), MeI (3,2 ml, 51 mmol),

62578

y Cs_2CO_3 (17 g, 51 mmol) se agitó en DMF a 25°C durante 17 horas. La solución se filtró y se dividió en Et_2O y agua. La capa acuosa se extrajo con Et_2O . Las capas combinadas de Et_2O se lavaron con H_2O y con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. La purificación a través de cromatografía evaporativa (10/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) dio 8,6 g (94%) del éster metílico en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: El fenol bencilo protegido (8,5 g, 32 mmol) y Pd/C (750 mg, 10% en peso Pd) se recogieron en CH_3OH . La solución se cargó con 50 psi H_2 y se agitó en un aparato Parr a 25°C durante 17 horas. La solución se filtró (Celite). La concentración proporcionó 5,6 g (98%) del fenol en forma de un sólido blanco.

Etapa C: El fenol (3,5 g, 19,4 mmol) y el iPr_2NEt (3,76 g, 29,1 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 a 0°C . Se agregó por goteo a la solución a 0°C anhídrido triflico (Tf_2O) (4,2 ml, 25,2 mmol). La solución se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 4,5 horas. La solución fue luego diluida con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración proporcionó el triflato de arilo crudo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (10/1, hexanos/ Et_2O , SiO_2) dio 5,7 g (94%) del triflato en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa D: El triflato (1 g, 3,2 mmol), ácido 4-piridil borónico (1,2 g, 9,6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (370 mg, 0,32 mmol), y Na_2CO_3 (1 g, 9,6 mmol) se recogieron en DME/ H_2 (4/1, 25 ml). La solución se calentó a 90°C (en un baño de aceite) bajo N_2 durante 18 horas. La solución se dividió entre EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (Na_2SO_4). La filtración y la concentración proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (3/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) dio 770 mg (100%) del derivado piridilo en forma de un aceite de color naranja.

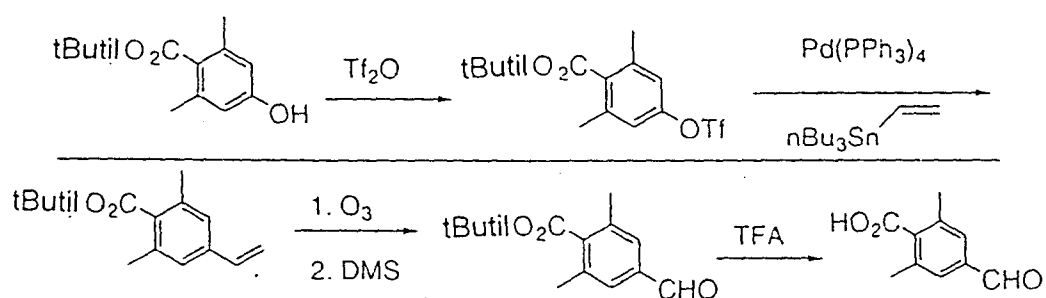
63 782

Etapa E: El derivado piridilo (390 mg, 1,6 mmol) y mCPBA (550 mg, 3,2 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 . La solución se agitó a 25°C durante 18 horas. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1N. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó 400 mg (97%) del N-óxido en forma de un aceite de color naranja. HRMS (MH^+) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$, 258,1130; Hallado, 258.1131.

Etapa F: Se recogió el éster metílico (400 mg, 1,6 mmol) en 5ml de 3NaOH 3N y 2 ml de EtOH. La solución se calentó a reflujo durante 20 horas. La solución se concentró. El residuo se trató con HCl concentrado. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y salmuera. Después de secar bajo alto vacío se obtuvo el ácido libre (377 mg, 100%) en forma de un sólido de color tostado. P.f. $>225^\circ\text{C}$ (descomposición). HRMS (MH^+) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}$, 244,0974; Hallado, 244,0981.

8W: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (1,34 g, 2,8 mmol), ácido 2,6-dimetil-4-formil benzoico (500 mg, 2,8 mmol) (ver preparación siguiente), EDC (1,1 g, 5,6 mmol), HOBT (760 mg, 5,6 mmol) y iPrNEt (2 ml, 11 mmol) se sometieron a las condiciones de acoplamiento convencionales. La purificación a través de cromatografía evaporativa (2/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) proporcionaron 898 mg (61%) de **8W** en forma de una espuma de color amarillo.

Preparación de ácido 2,6-dimetil-4-formil benzoico



GA 288

Etapa A: Ester ter-butilico de ácido 4-hidroxi-2,6-dimetil-benzoico (6,4 g, 29 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5,6 g, 43 mmol) se recogieron en CH_2Cl_2 y se enfriaron a 0°C . Se agregó lentamente Tf_2O (5,8 ml, 34 mmol) a la solución a 0°C . La solución se agitó a 0°C durante 3 horas. La solución se dividió entre NaHCO_3 saturado y CH_2Cl_2 . Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó un aceite de color castaño. La purificación a través de cromatografía evaporativa (20/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) proporcionó 7,99 g (82%) del triflato en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa B: El triflato (5 g, 15 mmol), LiCl (1,25 g, 30 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)$ (340 mg, 0,3 mmol), y vinil tributil estaño (4,5 ml, 16 mmol) se recogieron en THF bajo N_2 . La solución se calentó a 70°C durante 16 horas. La solución se dividió entre EtOAc y KF sat. La mezcla se filtró. La capa orgánica se separó y las capas acuosas se extrajeron con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4). La filtración y concentración proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (20/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) proporcionó 1,96 g (57%) de la olefina en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa C: La olefina (0,6 g, 2,6 mmol) se recogió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1/1). La solución se enfrió a -78°C . Se hizo burbujear ozono a través de la solución hasta que persistió un color azul oscuro. La reacción se apagó con sulfuro de dimetilo. Luego la reacción se concentró para proporcionar el aldehído en forma de un aceite.

Etapa D: Se recogieron el éster ter-butilico (650 mg, 2,8 mmol) y TFA (3 ml) en CH_2Cl_2 y se agitaron a 25°C durante 19 horas. La concentración de la solución proporcionó el ácido en forma de un sólido beige.

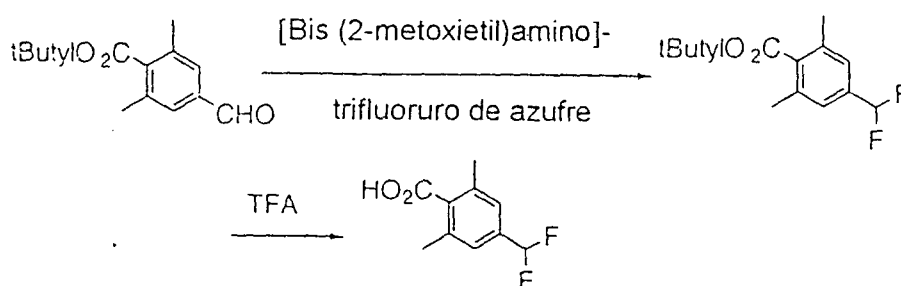
8X: 8W (100 mg, 0,19 mmol), $\text{H}_2\text{NOMe-HCl}$ (28 mg, 0,34 mmol), NaOAc (32 mg, 0,46 mmol) se recogieron en MeOH . La solución se agitó a 25°C durante 17

15-89

horas. La solución se concentró. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó al producto crudo. La purificación a través de TLC preparativa (1/1 hexanos/ EtOAc , SiO_2) proporcionó 85 mg (84%) de 8X.

8Y: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (75 mg, 0,16 mmol) y ácido 4-difluorometil-2,6-dimetil benzoico (32 mg, 0,16 mmol) se sometieron a condiciones de acoplamiento convencionales ($\text{EDC}/\text{HOBT}/\text{iPr}_2\text{NEt}$). La purificación a través de TLC preparativa (2/1 hexanos/ EtOAc , SiO_2) proporcionó 64 mg (73%) de 8Y.

Preparación de ácido 4-difluorometil-2,6-dimetil benzoico



Etapla A: El aldehído (400 mg, 1,7 mmol), [bis(2-metoxietil)amino]-trisulfuro de azufre (640 mg, 2,9 mmol), y EtOH (0,02 ml, 0,34 mmol) se recogieron en 1,2-dicloroetano y se agitaron a 65°C durante 6 horas y a 25°C durante 19 horas. La solución se apagó con NaHCO_3 saturado. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (NaSO_2). La filtración y concentración proporcionó al producto crudo. La purificación a través de TLC

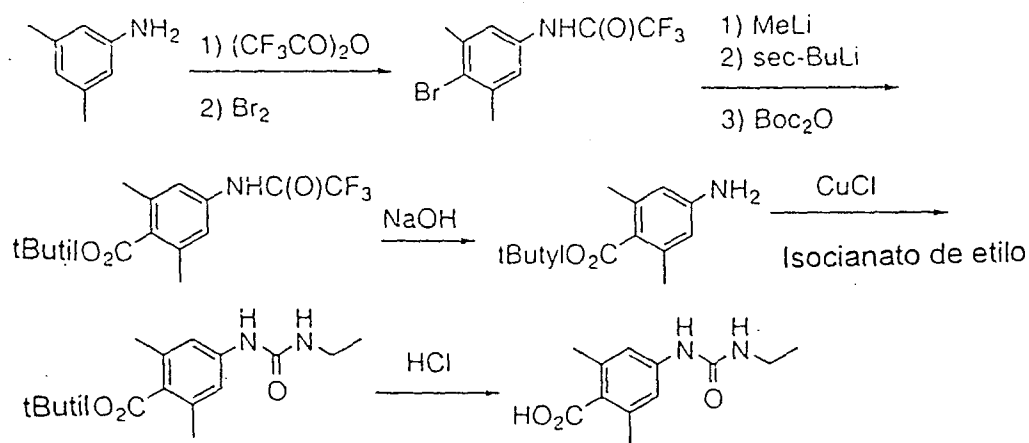
CB 770

preparativa (10/1 hexanos/Et₂O, SiO₂) proporcionó 210 mg (50%) del derivado difluoro.

Etapla B: El éster ter-butílico (210 mg, 0,82 mmol) y HCl (2,1 ml de 4M en dioxano, 8,2 mmol) se recogieron en MeOH. La solución se agitó a 45°C durante 20 horas. La Luego la solución se concentró para obtener el ácido en forma de un sólido blanco.

8Z: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (811 mg, 1,7 mmol) y ácido 4-[(etilamino)carbonilamino]-2,6-dimetil benzoico (400 mg, 1,7 mmol) (ver preparación siguiente) se sometieron a las condiciones de acoplamiento convencionales (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de cromatografía evaporativa (1/1 hexanos/acetona, SiO₂) proporcionó 803 mg (81%) de 8Z en forma de una espuma.

Preparación de ácido 4-[(etilamino)caronlamino]-2.6-dimetil benzoico



Etapla A: Se recogió 3,5-dimetil anilina (18,5 ml, 149 mmol) en CH₂Cl₂. La solución se enfrió en un baño acuoso. Se agregó lentamente a la solución anhídrido trifluoroacético (29,5 ml, 209 mmol). Después de la adición, la solución se agitó a 25°C durante 15 minutos. Se agregó lentamente bromo (7,3 ml, 142

721

mmol) a la solución mientras se mantenía el baño de agua a temperatura ambiente. La solución se agitó a 25°C durante 3,5 horas. La solución se apagó con 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se trataron con carbón activado y se filtraron. La concentración proporcionó un sólido de color naranja. La purificación a través de recristalización (hexanos/ Et_2O) proporcionó dos cosechas (34 g total, 77%) del derivado bromado en forma de un sólido blanco.

Etapa B: Se recogió el bromuro de arilo (17 g, 57 mmol) en THF y se enfrió a -78°C bajo N_2 . Se agregó lentamente a la solución a -78°C metililitio/LiBr (54 ml de una solución de 1,5 M en Et_2O , 80 mmol). Después de 5 minutos de agitación, se agregó lentamente a la solución de reacción a -78°C sec-BuLi (62 ml de 1,3 M en ciclohexano, 80 mmol). Después de 5 minutos, se agregó a la solución a -78°C dicarbonato de di-t-butilo (22,5 g, 103 mmol) en THF. La solución se calentó a 25°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre agua y CH_2Cl_2 . Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4). La filtración y concentración proporcionó un sólido de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (1/1 a 1/4 hexanos/ CH_2Cl_2 , SiO_2) proporcionó 13,1 g (72%) del éster ter-butilico en forma de un sólido blancuzco.

Etapa C: La trifluoracetamida (10 g, 31 mmol) y NaOH (2,5 g, 62 mmol) se recogieron en MeOH/ H_2O (3/1) y se calentaron a 60°C durante 3 horas. La solución se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron (NaSO_4). La filtración y la concentración proporcionó 6,4 g (93%) de la anilina en forma de un sólido de color naranja.

Etapa D: La anilina (1g, 4,5 mmol), isocianato de etilo (0,4 ml, 5 mmol) y CuCl (90mg, 0,9 mmol) se recogieron en DMF a 0°C. La solución se calentó a 25°C y

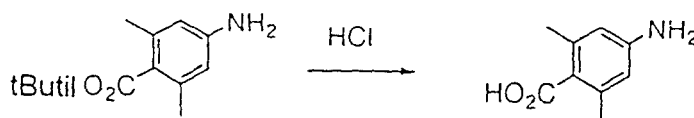
63 722

se agitó ya esta temperatura durante 2 horas. La solución se dividió entre EtOAc y 10% NH₄OH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La filtración y concentración proporcionó un sólido de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (3/1 a 1/1 hexanos/EtOAc, SiO₂) dio 904 mg (69 %) de la urea en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas E: Se recogió éster ter-butilico (900 mg, 3,1 mmol) y 4 HCl 4 M en dioxano (3 ml) en iPrOH y se calentó a 45°C durante 3,5 horas y a 25°C durante 16,5 horas. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre Et₂O y 1N NaOH. Se extrajo la capa básica acuosa con Et₂O. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl concentrado (pH=1-2). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó 400 mg (55%) del ácido en forma de un sólido blanco.

8AA: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (2 g, 4,3 mmol) y ácido 4-amino-2,6-dimetil benzoico (710 mg, 4,3 mmol) (ver preparación siguiente) se sometieron a las condiciones de acoplamiento convencionales (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de cromatografía evaporativa (2/1 hexanos/acetona, SiO₂) proporcionó 1,16 g (52%) de **8AA** en forma de una espuma de color amarillo.

Preparación de ácido 4-amino-2,6-dimetil benzoico



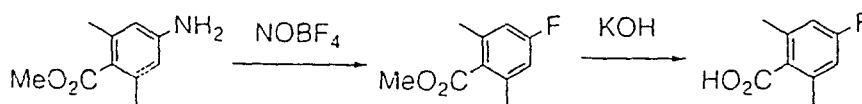
621 723

El éster ter-butilico (950 mg, 4,3 mmol) y HCl (11 ml, 4 M en dioxano) se recogieron en MeOH y se calentaron a 45°C durante 20 horas. La solución se concentró para obtener en ácido (710 mg) con un rendimiento cuantitativo.

8BB: 8AA (100 mg, 0,19 mmol) y cloruro de etan sulfonilo (0,02 ml, 0,21 mmol) se recogieron en piridina y se agitaron a 25°C durante 19 horas. La solución se concentró. El residuo se dividió entre NaOH 1N y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y la concentración proporcionó un aceite de color castaño. La purificación a través de TLC preparativo (2/1 hexanos/acetona, SiO₂ proporcionó 100 mg (86%) de 8BB en forma de un aceite incoloro.

8CC: La sal de tr-iclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (127 mg, 0,27 mmol) y ácido 4-fluoro-2,6-dimetil benzoico (58 mg, 0,35 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de TLC preparativa (2/1 hexanos/acetona, SiO₂) proporcionó 8CC en forma de un aceite incoloro (87 mg de sal bis-HC, 54 %)

Preparación de ácido 4-fluoro-2,6-dimetil benzoico



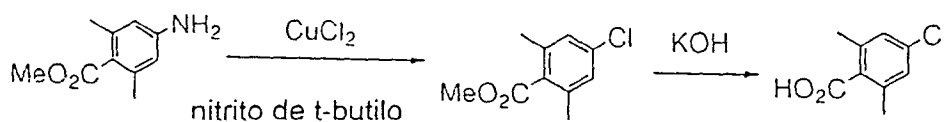
Se calentaron ácido 4-amino-2,6-dimetil benzoico (20 mg, 1,1 mmol) y NOBT, (196 mg, 1,7 mmol) en 1,2-diclorobenceno a 100°C durante 30 minutos La solución se enfrió y diluyó con MeOH y agua. Se agregaron unos pocos gránulos (2-3)de KOH y la solución se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución se

20 TM

concentró. El residuo se dividió entre Et₂O y 1N NaOH. Se extrajo la capa acuosa con Et₂O. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl concentrado (pH= 1-2). Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó 58 mg (31%) del ácido en forma de un sólido de color dorado.

8DD: La sal de triclorhidrato de producto del Ejemplo 8, etapa 3 (150 mg, 0,31 mmol) y ácido 4-cloro-2,6-dimetil benzoico (76 mg, 0,41 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de TLC preparativa (4/1 hexanos/acetona, SiO₂) proporcionó 8DD en forma de un aceite incoloro.

Preparación de ácido 4-cloro-2,6-dimetil benzoico



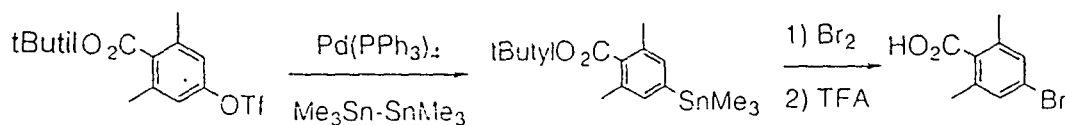
Se recogieron ácido 4-amino-2,6-dimetil benzoico (172 mg, 0,96 mmol) y CuCl₂ (155 mg, 1,15 mmol) en CH₃Cn a 0°C. Se agregó a la solución a 0°C nitrito de ter-butilo (0,17 ml, 1,4 mmol). La solución se calentó a 25°C y luego a 65°C durante 45 minutos. La solución se dividió entre Et₂O y agua. La capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera y se secaron (MgSO₄). La filtración y concentración proporcionó el éster metílico. El éster metílico se hidrolizó tal como se describió más arriba para el derivado flúor

325

(KOH). Después de elaboración extractiva, se obtuvo el ácido 4-cloro-2,6-dimetil benzoico (158 mg, 89%) en forma de un sólido de color amarillo.

8EE: La sal de triclórhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (180 mg, 0,38 mmol) y ácido 4-bromo-2,6-dimetil benzoico (95 mg, 0,41 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/*i*Pr₂NEt) La purificación a través de TLC preparativa (4/1 hexanos/acetona SiO₂) proporcionó **8EE** en forma de un aceite incoloro (140 mg sal de bis-HCl, 56%).

Preparación de ácido 4-bromo-2,6-dimetil benzoico

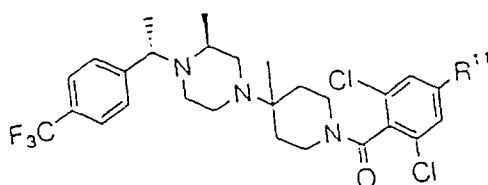


Etapla A: El triflato (500 mg, 1,48 mmol), hexametildiestaño (0,31 mmol, 1,48 mmol), LiCl (377 mg, 8,9 mmol), y Pd (PPh₃)₄ (171 mg, 0,15 mmol) se calentaron en THF (70°C) bajo N₂ durante 21 horas. La solución se dividió entre Et₂O y pH= 7 buffer (NH₄OAc). La capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas combinadas de Et₂O se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó el aril estannano crudo en forma de un semisólido de color amarillo.

22376

Etapa B: Se recogió el aril estanano (0,74 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C. Se agregó bromo (0,7 ml de 1 M Br₂ en CH₂Cl₂) a la solución. La solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 10% de Na₂S₂O₃. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La solución se filtró. Se agregó TFA (2 ml) a la solución y la solución se agitó a 25°C durante 17 horas. La solución se concentró. El residuo se dividió entre Et₂O y NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl concentrado (pH = 1-2). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó 100 mg (59%) del ácido en forma de un sólido blanco.

Usando los procedimientos descriptos siguiendo la tabla, se prepararon los compuestos 8FF-8HH que tiene la estructura



donde R¹¹ se define tal como en la tabla:

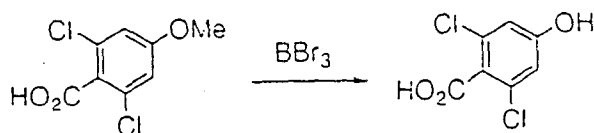
Ej.	R ¹¹	P.f. (° C)	HRMS (MH ⁺)
8FF	-OCH ₃	217-220 (2 x sal de HCl)	572.2048
8GG	-OH	198-204 (2 x sal de HCl)	558.1898
8HH		200-205 (2 x sal de HCl)	635.2172

78 3A

8FF: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (100 mg, 0,21 mmol) y ácido 2,6-dicloro-4-metoxi-benzoico (140 mg, 0,63 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/*i*Pr₂NEt). La purificación a través de TLC preparativa (3/1 hexanos/EtOAc, SiO₂) proporcionó **8FF** en forma de un aceite incoloro (27 mg, 23%).

8GG: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (330 mg, 0,7 mmol) y ácido 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzoico (290 mg, 1,4 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/*i*Pr₂NEt). La purificación a través de TLC preparativa (1/1 hexanos/EtOAc, SiO₂) proporcionó **8GG** en forma de un aceite incoloro (75 mg, 19%).

Preparación de ácido 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzoico



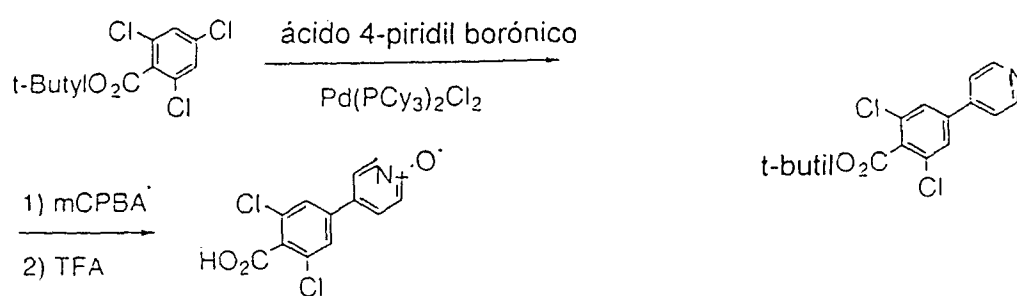
ácido 2,6-dicloro-4-metoxi-benzoico (500 mg, 2,3 mmol) se recogió en CH₂Cl₂ y se enfrió a -78°C. Se agregó a la solución -78°C, BBr₃ (6,9 ml de una solución 1M en CH₂Cl₂). La solución se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La solución se apagó con NaOH 3N. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa acuosa se enfrió (0°C) y se acidificó con HCL concentrado (pH = 1-2). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas

7/1/38

orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó el fenol crudo el cual se usó sin purificación adicional.

8HH: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (96 mg, 0,2 mmol) y ácido 2,6-dicloro-4-(N-oxido de 4-piridilo)-benzoico (55 mg, 0,2 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$). La purificación a través de TLC preparativa (1/5 hexanos/acetona, SiO_2) dió 8HH en forma de un aceite incoloro (54 mg, 43%).

Preparación de ácido 2,6-dicloro-4-(N-oxido de 4-piridilo) benzoico

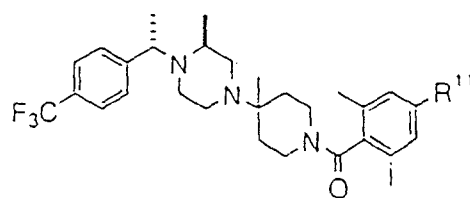


Ester ter-butilico de ácido 2,4,6-tricloro benzoico (500 mg, 1,8 mmol), ácido 4-piridil borónico (270 mg, 2,16 mmol), $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ (130 mg, 0,18 mmol), 7 CsF (540 mg, 3,6 mmol) se recogieron en NMP y se calentaron a 100°C bajo N_2 (16 horas). La solución se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó el producto crudo. La purificación a través de TLC preparativa (1/1 de hexanos/EtOAc, SiO_2) proporcionó 68 mg (12%) del éster piridílico. El éster ter-butilico se convirtió al

95779

ácido tal como se efectuó previamente para el derivado dimetilo (a.mCPBA /b. TFA).

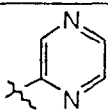
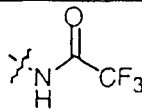
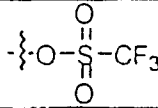
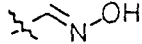
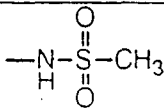
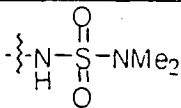
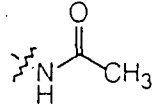
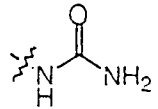
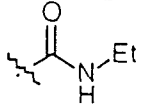
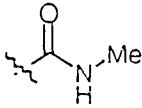
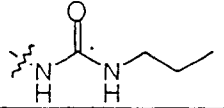
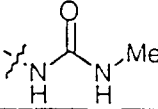
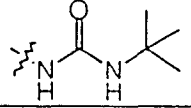
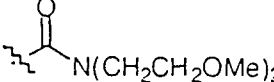
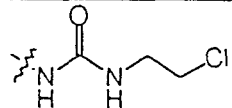
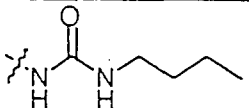
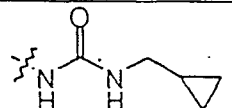
Usando materiales de partida apropiados y los procedimientos descriptos para los ejemplos 8S a 8HH, se prepararon los compuestos de la estructura siguiente:



donde R'' se define en la tabla

Ej.	R''	p.f. (°C)	HRMS (MH ⁺) calc.	HRMS (MH ⁺) hallado
8II	-OCH ₃	236-240	532.3151	532.3166
8JJ	-CH ₃	> 260	516.3202	516.3213
8KK		186-190	603.3522	603.3513
8LL		202-208	579.3311	579.3303
8MM		210-216	579.3311	579.3311
8NN		196-203	595.3260	595.3256
8OO		> 230 (dec)	578.3358	578.3368
8PP		135-140	617.3679	617.3671
8QQ		205-215	602.3682	602.3722
8RR	CH ₂ OH	> 235 (dec)	532.3151	532.3124
8SS		206-212	580.3263	580.3258
8TT		198-204	579.3311	579.3315

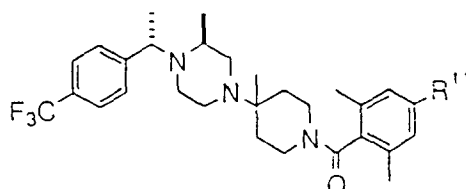
76380

8UU		231-236	580.3263	580.3252
8VV		201-207	613.2977	613.2981
8WW		215-220	650.2487	650.2497
8XX		198-201	545.3103	545.3098
8YY		210-214	595.2930	595.2921
8ZZ	CH.F	> 245	534.3108	534.3117
8AB		202-205	624.3195	624.3204
8AC		208-213	559.3260	559.3263
8AD		215-220	560.3212	560.3220
8AE		215-220	573.3416	573.3424
8AF		215-220	559.3260	559.3257
8AG		205-209	602.3682	602.3672
8AH		186-192	574.3369	574.3378
8AI		200-206	616.3838	616.3844
8AJ		165-173	661.3941	661.3949
8AK	CN	240-250	527.2998	527.2991
8AL		211-215	622.3136	622.3129
8AM		170-174	616.3838	616.3836
8AN		192-196	614.3682	614.3690

702/7

Todos los puntos de fusión se efectuaron en las sales de bis clorhidrato (2xHCl) excepto 8PP que se efectuó sobre la base libre.

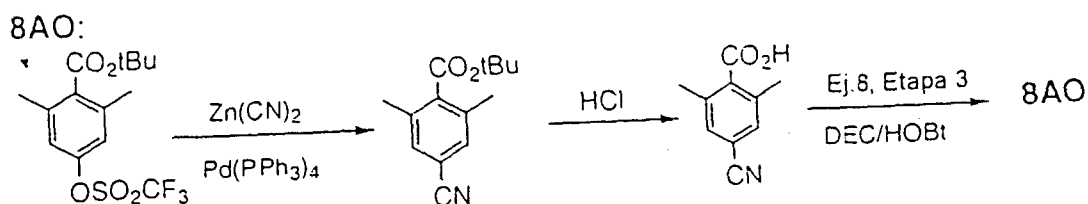
Usando los derivados del intermediario triflato descrito en 8Z en procedimientos similares a los descritos más arriba y siguiendo la tabla para 8AO-8AQ, se prepararon los compuestos de la siguiente estructura:



en los cuales R¹¹ es tal como se definió en la tabla

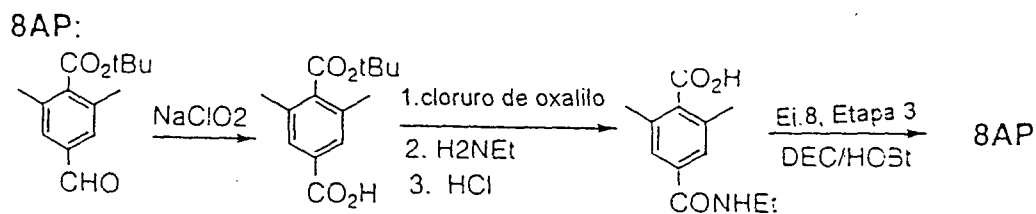
Ejemplo	R ¹¹	p.f. (°C)
8AO	-CN	240-250
8AP	-CONHEt	215-220
8AQ	-N(CH ₃)CONHEt	186-203
8AR	-CONH ₂	200-208
8AS	-CONHCH ₃	215-220
8AT	-CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	165-173
8AU	-CON(Et) ₂	170-180
8AV	-N(CH ₃)CONHCH ₃	198-210
8AW	-NHCH ₃	190-200
8AX	-N(CH ₃)CONH ₂	190-220

7/12



Etapa 1: El intermediario triflato (ver 8W) (0,4 g), Zn(CN)_2 (0.2 g), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,3 g) y DMF (1,5 ml) se calentaron a 80°C durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y con NaHCO_3 acuoso saturado. Se extrajo la capa de EtOAc, se lavó con agua, se secó con salmuera y se evaporó para dar un aceite crudo al cual se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (2.000 μM de placas de sílice; 8:1 hexanos: EtOAc como eluyente), para dar, después de aislación de la banda apropiada, el intermediario ciano (0,2 g) con un rendimiento del 77%.

Etapa 2: Se disolvió el producto de la Etapa 1 (0,2 g) en MeOH (1,5 ml) y se agregó HCl (solución 4M en 1,4-dioxano; 2 ml). La solución resultante se agitó a 50°C durante 3 horas y se evaporó. Este intermediario crudo (0,038 g) y el producto del Ejemplo 8, Etapa 3 (65 mg; forma de triclorhidrato) se trataron de la misma manera que el Ejemplo 8, Etapa 4, usando DMF (2 ml), HOBt (45 mg), DEC (60 mg) y diisopropil etil amina (0,1 ml) para dar después de aislación y purificación la forma de base libre de 8AO, que se convirtió a su sal de HCl (45 mg) con un rendimiento del 95%.

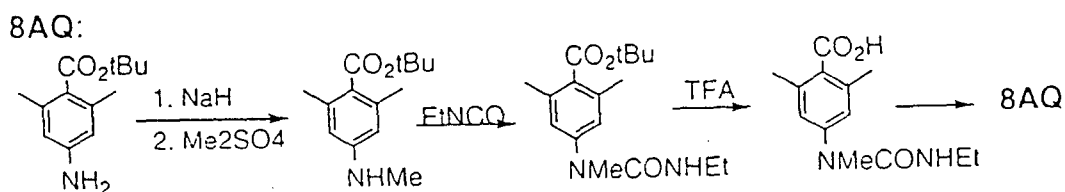


7/9 383

Etapa 1: Acido 2,6-dimetil-4-formil benzoico (1,96 g) (ver 8W) se disolvió en t-butanol (94 ml) y 2-metil-2-buteno (24 ml). Se agregó por goteo una solución de NaClO_2 (6,89 g), NaH_2PO_4 monohidrato (8,17 g) y se agregó agua (45 ml) por goteo a la primera solución. Después de completar la adición se ajustó el pH a 3 y se obtuvieron 2 capas como resultado. La capa orgánica se extrajo y evaporó para dar el ácido intermediario (1,80 g) en forma de un sólido cristalino blanco, que se usó sin purificación.

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (0,62 g), CH_2Cl_2 (5 ml) y DMF (1 gota) se le agregó cloruro de oxalilo (0,31 ml) y la solución resultante se agitó durante 10 minutos, en cuyo tiempo se agregó una segunda porción de cloruro de oxalilo (0,30 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, se agregó tolueno y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se agregaron CH_2Cl_2 (10 ml) y EtNH_2 (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 días y luego se dividió entre salmuera y CH_2Cl_2 . La capa de CH_2Cl_2 se evaporó y se le agregó HCl (4 ml de una solución 4M en 1,4-dioxano). La solución resultante se agitó durante 3 horas y se evaporó para dar un sólido el cual se lavó con Et_2O y se recogió para dar el intermediario amida (0,13 g) con un rendimiento del 24%.

Etapa 3: El producto del Ejemplo 8. Etapa 3 (60 mg; forma de triclorhidrato) y el producto de la etapa 2 (35 mg) se trataron de la misma manera que el Ejemplo 8, Etapa 4 para dar después de la elaboración y purificación, **8AP** en forma de la base libre, la cual se convirtió a la sal de HCl (50 mg) con un rendimiento del 62%.



SD
384

Etapa 1: A una solución del intermediario amina (2 g) (ver 8Z) se le agregó NaH (0,4 g de una dispersión de aceite al 60%). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos y se agregó Me_2SO_4 . Después de calentar a reflujo durante 1,5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con Et_2O . Después de la evaporación, la mezcla de reacción cruda se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 de hexanos:EtOAc, para dar, después de la evaporación de las fracciones apropiadas, el intermediario metilamina (0,8 g) con un rendimiento del 38%.

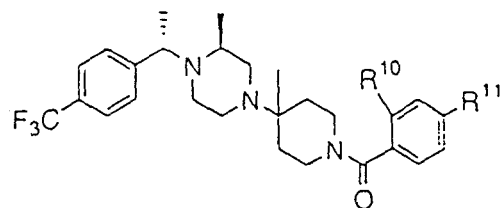
Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (0,12 g), THF (5 ml) y EtNCO (54 mg) se calentaron a reflujo durante 17 horas. Se agregaron EtNCO (54 mg) y 1,4-dioxano (2 ml) y la solución resultante se calentó en un tubo sellado a 65°C durante 17 horas. La solución se enfrió, se evaporó y purificó mediante cromatografía en placa preparativa (gel de sílice; 25% de EtOAc: CH_2Cl_2), para dar el producto deseado (0,1 g) en forma de un sólido cristalino con un rendimiento del 64%.

Etapa 3: El producto de la Etapa 2 (0,1 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo 8, Etapa 3 (p 28) para dar el intermediario deseado (0,08 g) el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa 4: El producto del Ejemplo 8, Etapa 3 (75 mg; forma triclorhidrato) y el producto de la Etapa 3 (0,04 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 8, Etapa 4, para dar después de elaboración y purificación, **8AQ** en forma de la base libre, que se convirtió a la sal de HCl (65 mg) con un rendimiento del 62%.

Usando los procedimientos descriptos más arriba y empleando ácidos comercialmente obtenibles se prepararon los compuestos 8AY-8BT de la estructura

OK 788

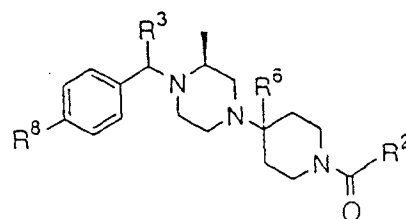


en los que R^{10} y R^{11} son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^{10}	R^{11}	P.f.(° C)
8AY	$-\text{CH}_3$	H	205-208
8AZ	F	H	250-255
8BA	Cl	H	215-217
8BC	$-\text{CH}_3$	Br	228-231
8BD	$-\text{CH}_3$		194-198
8BE	Cl	Cl	240-241
8BF	Cl	F	268-270
8BG	Br	H	210-213
8BH	Cl	Br	213-217
8BI	Br	F	176-181
8BJ	I	H	184-190
8BK	$-\text{CF}_3$	F	204-209
8BL	F	F	268-270
8BM	Cl	NH_2	215-220
8BN	H	F	258-260
8BO	H	Br	238-240
8BP	H	Cl	235-240
8BQ	Br	Cl	190-194
8BR	CH_3CH_2-	H	211-214
8BS	$-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	H	230-240
8BT	Cl	NO_2	275-280

Handwritten signature

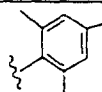
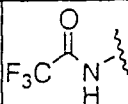
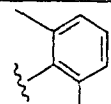
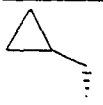
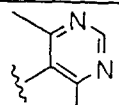
Usando procedimientos similares a los descriptos más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:



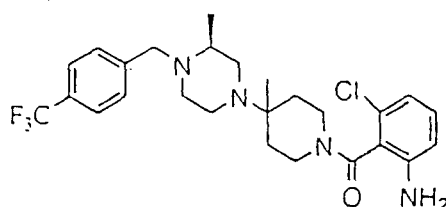
en los cuales R^8 , R^3 , R^6 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^8	R^3	R^6	R^2	P.f.(° C)
8BU	-CF ₃		-CH ₃		195-220
8BV	-CF ₃		-CH ₃		80-85
8BW	-CF ₃		-CH ₃		212-217
8BX	-CF ₃		-CH ₃		235-238
8BY	-CF ₃		-CH ₃		195-200
8BZ	-CF ₃		-CH ₃		237-240
8CA	-CF ₃		-CH ₂ CH ₃		179-181
8CB	-CF ₃		-CH ₂ CH ₃		200-202

312

8CD	-CF ₃		-CH ₂ CH ₃		199-205
8CE			-CH ₃		206-210
8CF	-CF ₃		-CH ₃		235-239

Ejemplo 9



Etapas 1: Una solución de 4-N-BOC-2(S)-metil piperazina (1,5 g; 7,5 mmol), cloruro de 4-metoxi-bencilo (1,1 ml; 8,1 mmol) y diisopropil etil amina (1,5 ml) en CH₃CN seco se calentaron a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron los volátiles al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con agua y salmuera.

La concentración proporcionó el producto crudo el cual se purificó mediante FSGC (10% EtOAc-hexanos) para obtener 2,1 g (88%) del producto en forma de un líquido de color amarillo pálido.

Se agregó TFA (6 ml) a una solución del compuesto anterior (2,1 g; 6,56 mmol) en 12 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó a 25°C durante 1,5 horas. La reacción se apagó con NaOH 1N y se ajustó a pH 10. La elaboración extractiva en CH₂Cl₂ proporcionó el producto deseado (1,4 g; 97%) en forma de una goma incolora.

Handwritten signature or initials.

Etapa 2: Una mezcla del producto de la etapa 1 (1,4 g; 6,36 mmol); N-BOC-4-piperidinona (1,27 g; 6,4 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1,9 ml; 6,4 mmol) se agitó a 25°C durante 24 horas. Se agregó a la mezcla de reacción una solución 1M de Et_2AlCN en tolueno (7,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día más. La amina de Strecker así formada se elaboró y se aisló (2,7 g; 100 %), tal como se describe en el Ejemplo 8, etapa 2. TLC $R_f = 0,3$ en 25% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$.

La amina Strecker (2,7 g; 6,3 mmol) se disolvió en 15 ml de THF a 0°C y se le agregó CH_3MgBr (3M en Et_2O ; 10,5 ml). Al cabo de 1 hora, se extrajo el baño helado y la reacción se dejó proseguir a temperatura ambiente durante 15 horas. El análisis TLC de la mezcla de reacción heterogénea no mostró ningún cambio del material de partida; la mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas y no se observó ningún cambio en el comportamiento de TLC. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado y los productos orgánicos se extrajeron en CH_2Cl_2 . La FSGC del producto crudo (2,7 g) usando 15% de acetona-hexanos como eluyente proporcionó el compuesto ipso-metilo deseado en forma de una goma incolora (2,3 g; 87%).

Etapa 3: El producto de la etapa 2 (1,7 g; 4,08 mmol), formiato de amonio (1,4 g; 22 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (0,4 g) se mezclaron en 20 ml de CH_3OH y se calentaron a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se extrajeron los volátiles. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución al 10% de NaOH , agua y salmuera.

La concentración al vacío proporcionó 1,1 g (92%) de una goma de color amarillo pálido.

Etapa 4: Una solución del producto de la etapa 3 (0,12 g; 0,4 mmol), bromuro de p-trifluorometilbencilo (0,1 g; 0,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,1 ml) en CH_3CN seco se calentó lentamente (60-70°C) durante 16 horas. La mezcla se enfrió y el producto orgánico se aisló a través de elaboración extractiva en CH_2Cl_2 . FSGC

88-349

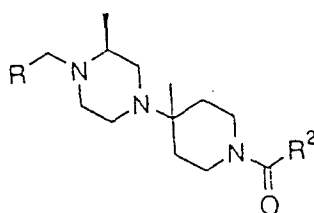
(10-30% Et₂O-CH₂Cl₂; R_f = 0,4) proporcionó el producto principal en forma de una película incolora (0,12 g; 68%).

El tratamiento del producto anterior (en CH₂Cl₂) con TFA (1 ml) durante 1 hora seguido de basificación y elaboración convencional proporcionó el compuesto deseado (0,09 g; 96%) en forma de una película incolora.

Etapas 5: El producto de la etapa 4 (0,045 g; 0,13 mmol) y ácido 6-cloro antranílico (0,022 g; 0,13 mmol) se acoplaron tal como se describió en el Ejemplo 1 y después de elaboración y FSGC (5% CH₃OH en CH₂Cl₂) se aisló el compuesto del título en forma de una película incolora (0,058 g; 90%).

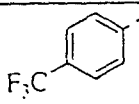
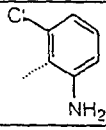
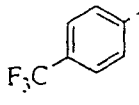
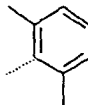
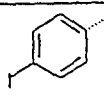
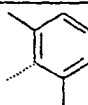
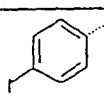
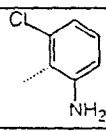
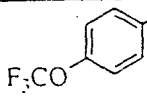
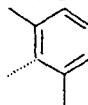
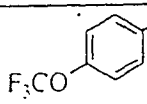
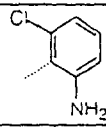
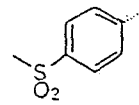
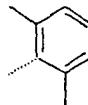
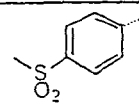
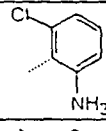
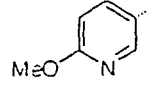
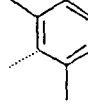
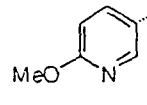
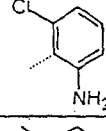
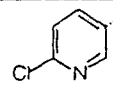
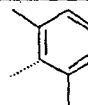
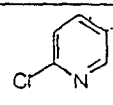
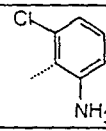
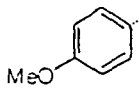
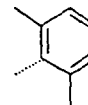
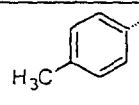
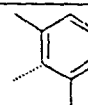
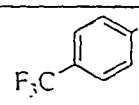
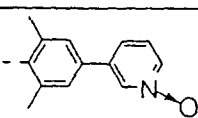
Se preparó la sal de HCl del compuesto del título de la manera usual mediante reacción de la base libre con 1M HCl-Et₂O y se procesó el precipitado para obtener un sólido beige (0,066 g).

Usando un procedimiento similar, se convirtió el producto de la etapa 3 a otros compuestos, primero mediante alquilación del nitrógeno de piperazina con el haluro apropiado, seguido de desprotección y acoplamiento de la porción piperidinilo con el ácido apropiado para formar las amidas de la estructura general:

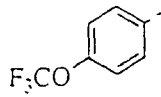
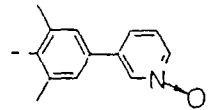
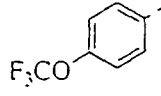
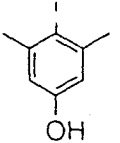
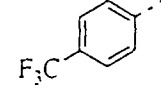
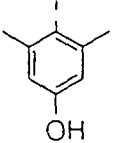
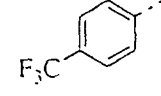
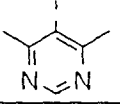
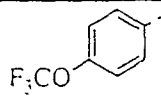
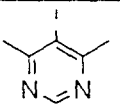
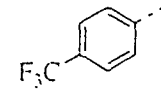
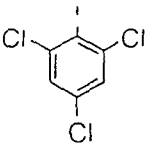


en la cual R y R² son tal como se han definido en la tabla:

86390

Ej.	R	R ²	P.f. (° C)	HRMS (MH ⁺)
9A			246-249	509.2293
9B			204-208	488.2895
9C			247-249	546.1978
9D			249-251	567.1407
9E			206-209	504.2848
9F			244-247	525.2242
9G			201-204	484.2630
9H			222-226	505.2039
9I			226-229	451.3060
9J			229-232	472.2474
9K			268-271	455.2577
9L			212-216	476.1975
9M			229-232	450.3126
9N			246-251	434.3168
9O			192-205	--

Argal

9P			185-196	--
9Q			202-210	--
9R			203-206	--
9S			190-205	--
9T			180-205	--
9U			258-262	--

Usando un procedimiento similar descripto a continuación, se prepararon también los compuestos en los cuales R es 4-etoxinaftilo:

Etapas 1-3: Ver Ejemplo 9.

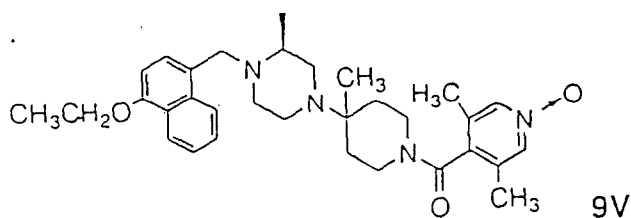
Etapas 4A: Se trató 4-hidroxinaftaldehído (0,86 g) y K_2CO_3 (1,38 g, 2 equiv.) en CH_3CN (35 ml) con CH_3CH_2I (0,80 ml, 2 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trató con EtOAc, y la mezcla se filtró. El filtrado se dividió con H_2O . El $(MgSO_4)$ EtOAc seco se concentró al vacío para dar un residuo de color castaño anaranjado (0,89 g). Este residuo se colocó sobre placas de capa delgada preparativa (10, 100 μ), y se eluyó con CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (0,82 g).

Etapas 4: Bajo argón, los productos de la etapa 3 (0,270 g; 0,95 mmol) y de la etapa 4A (0,571 g; 2,9 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó $Na(OAc)_3BH$ (0,506 g; 3,4 mmol). Después de 19 horas la mezcla de reacción se apagó con NaOH diluido. Se lavó

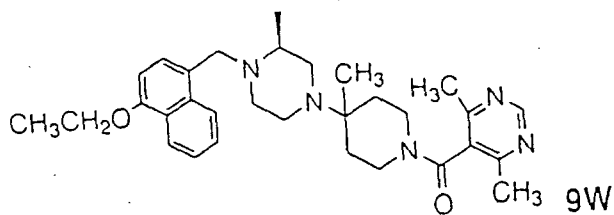
SS 792

la capa acuosa con CH_2Cl_2 (3X). La solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con H_2O (3X) y luego con salmuera. La solución seca (MgSO_4) CH_2Cl_2 se concentró hasta ~ 50 ml. Se agregó Amberlyst 15 (4,5 meq/g; 2,4 g; 11,025 mmeq). Después de 19 horas se agregó Amberlyst 15 (2,3 g) adicional. Al cabo de 7 horas, la resina se lavó con CH_2Cl_2 (5X), THF (5X), THF: H_2O (5X), H_2O (5X), CH_3OH (5X) y CH_2Cl_2 (5X). La resina se eluyó con 2M NH_3 en CH_3OH (300 ml) (3X), seguido de concentración al vacío para dar un aceite de color ámbar (0,215 g). El material crudo se colocó sobre placas de capa delgada preparativas (4, 100 μ), y se eluyó con CH_2Cl_2 :2M NH_3OH (9:1) para dar un aceite de color ámbar (0,125 g, 36%).

Etapas 5: Usando el ácido carboxílico apropiado en el procedimiento del Ejemplo 9, etapa 5, se prepararon los siguientes compuestos:



LCMS hallado $\text{M}^+\text{H} = 531$; HPLC* Tiempo de retención 5,52 minutos.

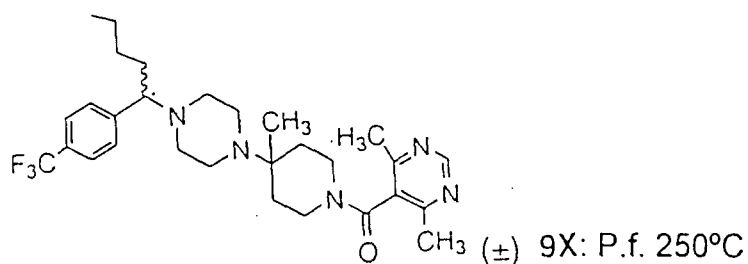


LCMS hallado $\text{M}^+\text{H} = 516$; HPLC* Tiempo de retención 5,66 minutos.

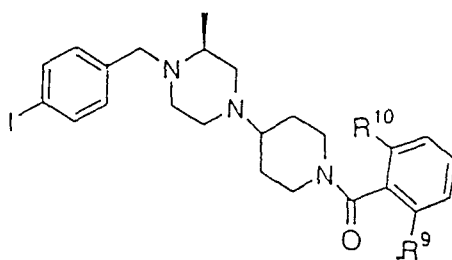
89 393

*HPLC: VYDAC 218TP5405 columna, gradiente 5-95% B sobre 10 minutos manteniéndolo 2 minutos; Soln A 0,1% THA/H₂O, Soln B 0,1 % TFA/CH₃CN a 245 nm.

Usando un procedimiento similar en el cual la piperazina de partida no tiene el sustituyente metilo, se preparó el compuesto siguiente:



Ejemplo 10



- A. R⁹ = NH₂; R¹⁰ = Cl
- B. R⁹ = NH₂; R¹⁰ = CH₃
- C. R⁹, R¹⁰ = CH₃, CH₃

Etapa 1: Una solución de 4-N-BOC-2(S)-metil piperazina (0,4 g; 2 mmol), p-iodobenzaldehído (0,46 g; 2 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,65 g; 3 mmol) en 6 ml de CH₂Cl₂ se calentó bajo suave reflujo durante 14 horas. Los contenidos se enfriaron, se diluyeron con 30 ml de CH₂Cl₂ y se lavaron con una solución NaOH 1N, agua y salmuera para aislar un aceite de color amarillo (0,8 g). FSGC (25% EtOAc-hexano) proporcionó el producto deseado (0,66 g; 79%) en forma de una película incolora. TLC R_f = 0,6 en 25% EtOAc-hexano.

AD 704

El grupo protector BOC se extrajo a partir del producto (0,66 g; 1,58 mmol) mediante tratamiento con TFA (1 ml) en CH_2Cl_2 (2 ml). Siguiendo la elaboración convencional se obtuvo mono-piperazina alquilad (0,5 g; 100%) en forma de una goma incolora.

Etapa 2: Se agregaron $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,63 g; 3 mmol) y dos gotas de AcOH a una solución del producto de la etapa 1 (0,5 g; 1,58 mmol) y N-BOC-piperidinona (0,6 g; 3 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la elaboración usual y FSGC, se obtuvo el producto deseado (0,6 g; 76%) en forma de un aceite incoloro. TLC $R_f = 0,4$ en 25% acetona - CH_2Cl_2 .

Se preparó la piperidina libre (0,38 g; 79%) a partir del compuesto N-BOC protegido (0,6 g; 1,2 mmol) mediante tratamiento con TFA (2 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml).

Compuesto 10A: El acoplamiento del ácido 6-cloro antranílico (0,065 g; 0,38 mmol) con el producto de la etapa 2 (0,127 g; 0,32 mmol) en presencia de DEC (0,092 g; 0,48 mmol), HOBT (0,065 g; 0,48 mmol) y diisopropiletil amina (0,1 ml), seguido de aislación del producto, se llevaron a cabo tal como se describió previamente. Este procedimiento proporcionó el compuesto 10A (0,13 g; 73%) en forma de una película incolora. La TLC $R_f = 0,5/0,45$ para un par de rotómeros en 2% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

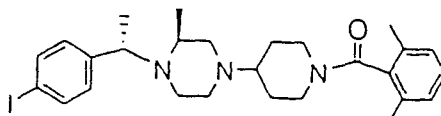
La sal de HCl del compuesto del título se preparó de la manera usual. P.f.: 198-202°C; HRMS (MH^+) = 553,1231.

Compuesto 10B: El acoplamiento del producto de la etapa 2 con ácido 6-metil antranílico proporcionó el compuesto 10B (sal de HCl) con un rendimiento del 73%. P.f.: 202-205°C; HRMS (MH^+) = 53,1774.

Compuesto 10C: Se acopló ácido 2,6-dimetil benzoico al producto de la etapa 2 para obtener la amida 10C (sal de HCl) con un rendimiento del 50%. P.f.: 202-205°C; HRMS (MH^+) = 532,1826.

42/30

Ejemplo 11



Etapa 1: Se redujo por goteo (S)-metilbencilamina (27 ml, 0,2 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) en anhídrido trifluoracético enfriado con hielo (40 ml) en CH_2Cl_2 (200 ml) en 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se enfrió en un baño de agua helada, se le agregó yodo (27 g, 0,106 mol) y luego [bis(trifluoracetoxi)yodo]-benceno (25 g, 0,058 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche en la oscuridad se agregó más [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (24 g, 0,056 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día más. La mezcla se diluyó CH_2Cl_2 (500 ml) enfriado con hielo (10% acuoso, 500 ml) y se agitó durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO_3 , se filtró a través de una corta columna de gel de sílice y se lavó con CH_2Cl_2 (500 ml). Después que se evaporó el CH_2Cl_2 se agregó Et_2O (125 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregaron gradualmente hexanos (600 ml) a la solución de Et_2O y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. El precipitado se recogió y lavó con hexanos. Se secó el sólido blanco a temperatura ambiente y se obtuvo el compuesto de yodo (36,5 g, 53% rendimiento, $R_f = 0,7$, EtOAc/hexanos , 1:3).

Etapa 2: El producto de la etapa 1 (11,2 g, 0,033 mol) se disolvió en CH_3OH (200 ml) y se agregó NaOH (15 g, 0,375 mol) en agua (100 ml) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después que se evaporó el CH_3OH , se extrajo la capa acuosa con Et_2O (3x100 ml) y la porción orgánica

92 398

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para dar la amina libre.

Se disolvió metil-R-lactato (4,08 g, 0,039 mol) en CH_2Cl_2 (40 ml) y la mezcla se agitó y enfrió en acetona- CO_2 a -78°C bajo atmósfera de N_2 . Se agregaron anhídrido trifluormetan sulfónico (10,2 g, 0,036 mmol) y luego 2,6-lutidina (6,27 g, 0,059 mol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a -78°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos. Se agregó más CH_2Cl_2 a la mezcla y la solución se lavó con HCl 2N. La amina recientemente preparada anteriormente se agregó a la solución de triflato seguido de K_2CO_3 (18 g, 0,132 mol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La elaboración extractiva con CH_2Cl_2 seguida de cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó una amina secundaria (8,27 g, rendimiento 75%, $R_f = 0,65$, hexanos/ EtOAc , 3:1) en forma de un jarabe de color amarillo.

Etapa 3: La amina de la etapa 2 (17,3 g, 0,052 mol) se disolvió en dicloroetano (100 ml) y ClCH_2COCl (117,2 g, 82 ml, 1,04 mol). La mezcla se agitó bajo condiciones de reflujo durante 3 horas. Se extrajeron el solvente y el ClCH_2COCl al vacío. El jarabe de color amarillo remanente se disolvió en DMSO (40 ml) a 0°C y se agregaron NaI (5,2 g, 0,035 mol) y NH_4OH (56 ml, 1,04 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla y el precipitado se filtró y lavó con agua. El sólido blanco obtenido se secó al aire para dar dicetopiperazina (14,3 g, 77% de rendimiento, $R_f = 0,56$, hexanos/ EtOAc , 3:1).

Etapa 4: La dicetopiperazina de la etapa 3 (14,3 g, 0,04 mol) se disolvió en dimetoxi etano (200 ml) y NaBH_4 (15,1 g, 0,4 mol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (34 g, 29,5 ml, 0,4 mol) se agregaron a la solución. La mezcla se agitó bajo condiciones de reflujo durante 3 horas y luego se enfrió a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se

03797

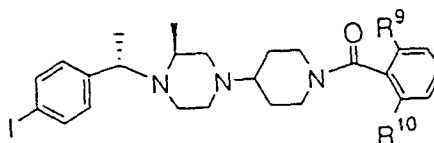
agregaron lentamente a la mezcla CH_3OH (500 ml) y luego HCl concentrado (300 ml). La solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego bajo condiciones de reflujo durante 45 minutos. La mezcla se concentró y se le agregó NaOH hasta que el pH fue de más de 10. La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la piperazina deseada en forma de un jarabe de color amarillo (12,9 g, rendimiento 98%).

Etapas 5: El producto de la etapa 4 (1,9 g, 5,79 mmol), $\text{N-BOC-4-piperidona}$ (5,73 g, 28,8 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,1 g, 28,8 mmol) y 2M AcOH (5,76 ml, 11,52 mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (150 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. Después de extraer el solvente se agregó NaOH (3N) y la elaboración de extracción con EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó la piperazina-piperidina (2,21 g, rendimiento 75%, $R_f = 0,18$, hexanos/ EtOAc , 1:1) en forma de un jarabe.

Etapas 6: Se disolvió el producto de la etapa 5 (1,9 g, 3,7 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se le agregó TFA (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el solvente y TFA bajo presión reducida, se agregó la solución de NaOH (3N) al jarabe remanente y la elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la piperazina-piperidina libre (1,3 g, rendimiento 85%) en forma de un jarabe de color amarillo. A una solución de la piperazina-piperidina (200 mg, 0,484 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le agregó ácido 2,6-dimetilbenzoico (150 mg, 0,99 mmol), DEC (191 mg, 0,99 mmol) y HOBT (135 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se extrajo el solvente bajo presión reducida. Se agregó solución NaOH (3N) al jarabe remanente y la elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (210 mg, 80% de rendimiento, $R_f = 0,37$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 20:1). HRMS (como el HCl) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{OI}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 546,1981, hallado 546,1965. P.f.; 190°C (desc.).

Handwritten signature and initials

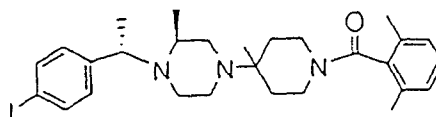
Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula



en la cual R^9 y R^{10} son tal como se han definido en la tabla:

Ejemplo	R^9	R^{10}	P.f.(°C)	HRMS
11A	-CH ₃	-NH ₂	198 (desc.)	547,1928
11B	-Cl	-NH ₂	203 (desc.)	567,1395
11C	-OH	-OH	200 (desc.)	550,1555
11D	-OCH ₃	-OCH ₃	200 (desc.)	578,1860

Ejemplo 12



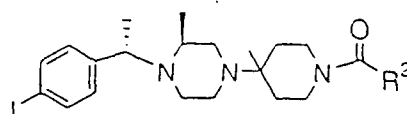
Etapas 1: A la solución del producto del Ejemplo 11, etapa 4 (1,4 g, 4,2 mmol) y 1-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (0,93 g, 4,67 mmol) en CH₂Cl₂ se le agregó Ti(OiPr)₄ (1,19 g, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó 1M Et₂AlCN (5,04 ml, 5,04 mmol), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se va por el solvente. Se agregó NaHCO₃ saturado al residuo y la elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la amina de

98599

Strecker en forma de un jarabe de color amarillo. El jarabe se disolvió en THF (40 ml) y se le agregó a la solución CH_3MgBr 3M (7 ml, 21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se enfrió a 0°C y se agregó NH_4Cl saturado y agua. La elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó el producto de piperazina-piperidina (1,78 g, 81% rendimiento, $R_f = 0,52$, hexanos/EtOAc, 2:1).

Etapa 2: Se trató el producto de la etapa 1 de la manera descrita en el Ejemplo 11, Etapa 6, para obtener el compuesto del título. P.f. 190°C (desc.); HRMS (como sal de HCl): hallado 560,2145.

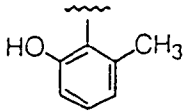
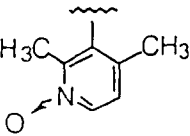
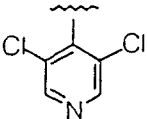
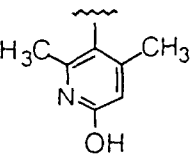
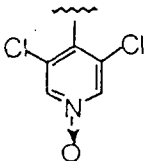
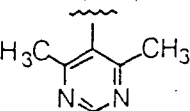
Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula



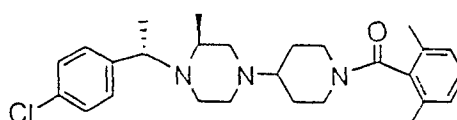
en la que R^2 es tal como se ha definido en la tabla:

Ej.	R^2	P.f. ($^\circ\text{C}$)	HRMS
12A		145 (desc.)	581.1537
12B		150 (desc.)	561.2083
12C		208 (desc.)	561.2096

Handwritten signature/initials

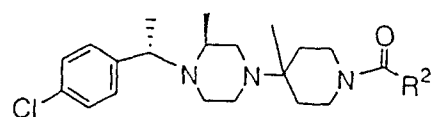
12D		206 (desc.)	562.1944
12E		190 (desc.)	577.2029
12F		245 (desc.)	601.1006
12G		218 (desc.)	577.2029
12H		195 (desc.)	617.0945
12I		116 (desc.)	562.2048

Ejemplo 13

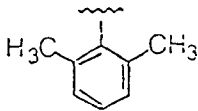
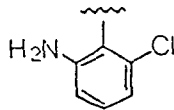
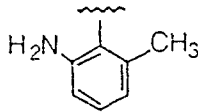
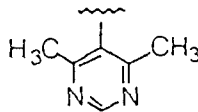
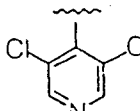
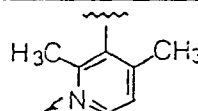


Etapa 1: A una solución del producto N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (250 mg, 0,581 mmol) en DMF (2,5 ml), se agregó CuCl (1 g, 10,1 mmol). La

98 402

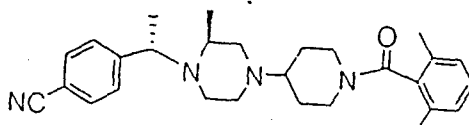


en la que R² es tal como se ha definido en la tabla:

Ej.	R ²	P.f. (°C)	HRMS
13D		197 (desc.)	468.2779
13E		205 (desc.)	489.2184
13F		210 (desc.)	469.2734
13G		195 (desc.)	470.2689
13H		260 (desc.)	509.1634
13I		200 (desc.)	485.2688

gg-403

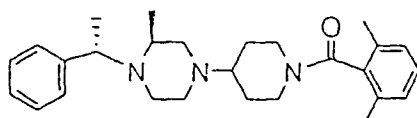
Ejemplo 14



Etapa 1: A una solución del producto N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (5 g, 0,012 mol) en DMF (20 ml), se agregó CuCN (20,8 g, 0,23 mol). La suspensión se agitó bajo N₂ a 110°C durante 22 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente se agregó NH₄OH y la solución se convirtió gradualmente a un color azul brillante. La elaboración extractiva con EtOAc seguido de cromatografía en columna con gel de sílice proporcionó el derivado ciano (2,29 g, 60% rendimiento, R_f = 0,5, hexanos/EtOAc, 4:1) el derivado carboxamida (0,95 g, 23,6% rendimiento, R_f = 0,2, CH₂Cl₂/CH₃OH, 10:1) y el derivado no sustituido (85 mg, 2,4% de rendimiento, R_f = 0,75, hexanos/EtOAc, 2:1).

Etapa 2: El grupo BOC en el compuesto ciano de la etapa 1 fue extraído primero bajo condiciones ácidas y la amina resultante se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas 5 y 6. HRMS (como sal de HCl): hallado 445,4970.

Ejemplo 15



Etapa 1: A una solución del producto N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (1,4 g, 3,26 mmol) y CuCl (1,61 g, 16,3 mmol) en CH₃OH a 0°C se le agregó

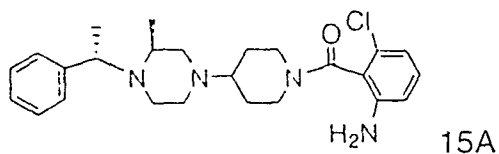
V. 100 ml

NaBH₄ (3,69 g, 97,6 mmol) lentamente. Se formó un precipitado de color negro. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se extrajo mediante filtración con celite y se extrajo el CH₃OH al vacío. La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó el compuesto deseado (1 g, 100% de rendimiento, R_f = 0,55, hexanos/EtOAc, 5:1) en forma de un jarabe.

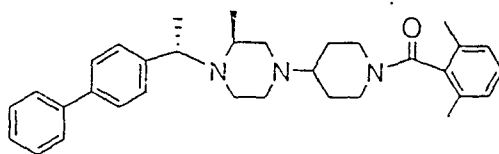
Etapa 2: El grupo BOC del producto de la etapa 1 se extrajo bajo condiciones ácidas y la amina resultante se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas 5 y 6.

P.f. 195°C; HRMS (como sal de HCl): Hallado 420,3016.

Usando un procedimiento similar, se preparó el compuesto siguiente:



HRMS (como sal de HCl): Hallado 441,2426



Ejemplo 16

Etapa 1: A una solución del producto N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (2,5 g, 5,8 mmol) en benceno se le agregaron ácido fenil bórico (1,68 g, 13,8 mmol), 2M Na₂CO₃ (14 ml) y tetrakis (tri-fenil fosfina) paladio (0,67 g, 0,58 mmol). La mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche. La elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó el

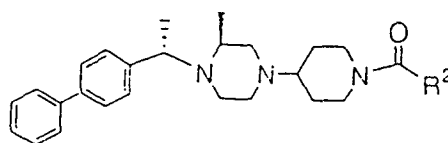
Handwritten signature/initials

derivado fenilo (1,37 g, 62% rendimiento, $R_f = 0,5$, hexano/EtOAc, 5:1) en forma de un jarabe.

Etapas 2: El grupo BOC de la etapa 1 se extrajo bajo condiciones ácidas y la amina resultante se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas 5 y 6.

P.f.: 190°C; HRMS (como sal de HCl): Hallado 496,3319.

Usando un procedimiento similar se prepararon los compuestos de la fórmula

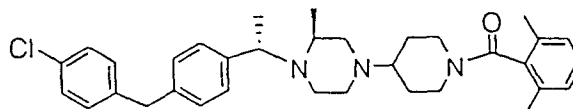


en la que R^2 es tal como se ha definido en la tabla:

Sch	Ej.	R^2	P.f (° C)	HRMS
223254	16A		190 (desc.)	517.2754
223255	16B		65-70*	497.3287
275666	16C		190 (desc.)	498.3225

* base libre

Ejemplo 17



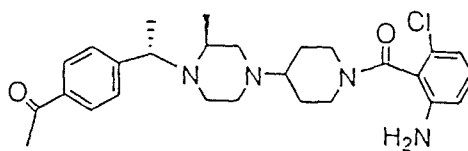
406
102

Etapa 1: El grupo N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (800 mg, 1,88 mmol) se disolvió en THF seco y la temperatura se llevó a -78°C bajo N₂. Se agregó butil litio (solución 2,5 M, 0,832 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. La solución fue luego vertida en p-clorobencil aldehído (234 mg, 2,07 mmol) en THF a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C y luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Se agregó NH₄Cl saturado a la mezcla y la elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía en columna con gel de sílice proporcionó el alcohol deseado (30 mg, rendimiento 3,6%, R_f = 0,5, hexanos/EtOAc, 2:1) en forma de un jarabe de color amarillo.

Etapa 2: Una solución del alcohol de la etapa 1 (40 mg, 0,090 mmol), trietilsilano (52 mg, 0,45 mmol) y TFA (5 ml) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitaron bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. Después de extraer CH₂Cl₂, trietilsilano y TFA bajo presión reducida, se agregó una solución NaOH (3N) al jarabe remanente. La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó el derivado clorobencilo (20 mg, rendimiento 68%) en forma de un jarabe de color amarillo..

Etapa 3: El producto de la etapa 2 se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas 5 y 6. P.f. 170°C (desc.); HRMS (como sal de HCl): hallado 544,3101.

Ejemplo 18



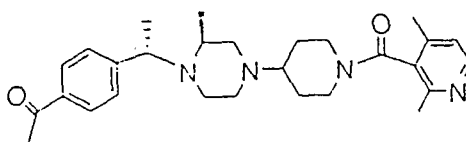
Etapa 1: A una solución del derivado 4-piperidinil N-BOC protegido del compuesto ciano del ejemplo 14, etapa 1 (510 mg, 1,24 mmol) en Et₂O (4 ml) se le agregó CH₃MgBr 3M (4 ml) por goteo. La mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución en un baño de hielo se agregó 12N HCl (4 ml) y la

103-407

mezcla se agitó en un baño de vapor durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron los gránulos de NaOH sólidos hasta que el pH fue superior a 10. La elaboración extractiva con EtOAc/CH₃OH (3:1) proporcionó la metil cetona deseada (249 mg, rendimiento 61%) en forma de un jarabe.

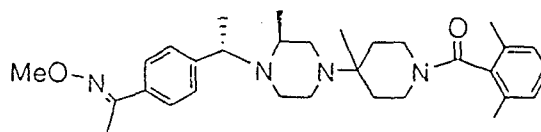
Etapa 2: Se trató el producto de la etapa 1 de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento de péptidos DEC convencionales del Ejemplo 11, etapa 6, para obtener el compuesto del título. P.f. 210°C; HRMS (como sal de HCl): hallado 483,2522.

Usando un procedimiento similar se preparó el compuesto siguiente:



P.f.: 120°C (desc.); HRMS (como sal de HCl): hallado 463,3088

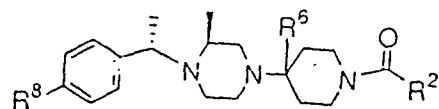
Ejemplo 19



Etapa 1: A una solución del producto del Ejemplo 22 (140 mg, 0,29 mmol) en CH₃OH (10 ml) y EtOH (1 ml) se agregó NH₂OCH₃·HCl (738 mg, 8,84 mmol) y NaOAc (725 mg, 8,84 mmol). La suspensión se agitó a 40°C durante la noche, se evaporaron los solventes y se agregó agua al residuo. La elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice generó el compuesto del título (99 mg, 69% de rendimiento, R_f = 0,38, CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1). HRMS (como el tartrato) calculado para C₃₁H₄₅N₄O₂ (M+H⁺) 505,3543; hallado 505,3542.

107-108

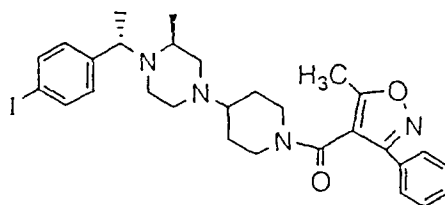
Usando un procedimiento similar se prepararon,



donde R^8 , R^6 y R^2 son tal como se definen en la tabla

Ej	R^8	R^6	R^2	p.f. (° C)	HRMS
19A	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{NOCH}_3)-\{\}$	H		194 (desc.)	512.2785
19B	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{NOCH}_3)-\{\}$	H		150 (desc.)	492.3344
19C	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)-\{\}$	H		--	506.3494
19D	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{NOH})-\{\}$	-CH ₃		180 (desc.)	508.3296
19E	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{NOH})-\{\}$	-CH ₃		195 (desc.)	493.3291

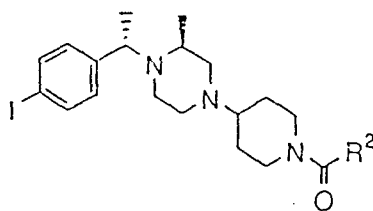
Ejemplo 20



204
103

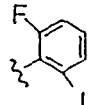
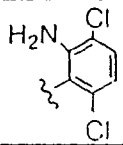
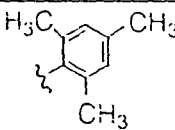
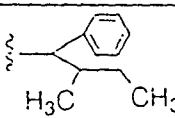
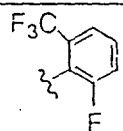
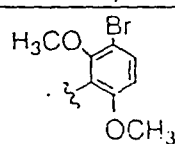
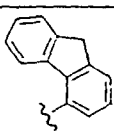
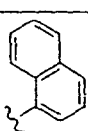
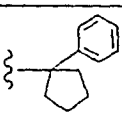
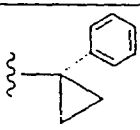
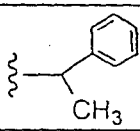
Se disuelve la piperazina-piperidina libre del ejemplo 11, etapa 6 (1,7 g, 3.3 mmol) en CHCl_3 (30ml; = Solución de carga A). Se agragan 250 μl de la solución de carga A (0,027 mmol) a una suspensión de 0.15 g (~ 0.14 mmol) de carbodiimida unida a la resina (preparada por reacción de la resina Argopore-Cl con 1-(3-dimetil-aminopropil)3-etil carbodiimida en DMF a 100°C en DMF (1.5 ml) en un cartucho SPE de polietileno. A esta mezcla se agragron 75 μl de una solución 1M de ácido 5-metil-3-fenilisoaxazol-4-carboxílico en DMF (0,075 mmol), y HOBT (24 μl de una solución 1 M en DMF. Se agita esta mezcla durante 14 horas, se filtra y se agrega 0,1 g de resina Amberlyst-15 (0,47 mmol) al filtrado. Se agitan durante 1 a 2 horas, se filtran y se lava dos veces la resina con cada uno de los siguientes solventes THF, CH_2Cl_2 y CH_3OH , y luego se lava con THF y CH_2Cl_2 . La resina se trata con NH_3 2M en CH_3OH (1 vez durante 30 minutos y una vez durante 5 minutos). Se combinan y concentran los filtrados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. LCMS hallado $\text{MH}^+=599.1$ (calculado MW 598); TLC $R_f=0.74$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (95/5/0.5)).

Usando el procedimiento anterior con los ácidos carboxílicos apropiados se obtuvieron los siguientes compuestos



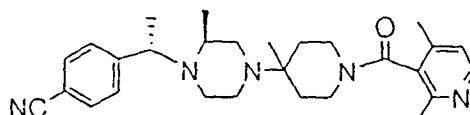
donde R^2 es tal como se define en la tabla:

410
166

Ej.	R ²	LCMS resultados	TLC R _f valores
20A		MH ⁺ = 600.1 R _t = 6.56 min.	0.92
20B		MH ⁺ = 601.1 R _t = 5.69 min.	0.63
20C		MH ⁺ = 560.1 R _t = 5.77 min.	0.60
20D		MH ⁺ = 538.1 R _t = 6.61 min.	0.66
20E		MH ⁺ = 604.1 R _t = 5.60 min.	0.87
20F		MH ⁺ = 658.2 R _t = 5.59 min.	0.86
20G		MH ⁺ = 606.1 R _t = 6.17 min.	0.43
20H		MH ⁺ = 568.1 R _t = 5.67 min.	0.57
20I		MH ⁺ = 586.1 R _t = 6.02 min.	0.63
20J		MH ⁺ = 558.1 R _t = 5.35 min.	0.33
20K		MH ⁺ = 546.1 R _t = 5.37 min.	0.52

Handwritten signature/initials

Ejemplo 21

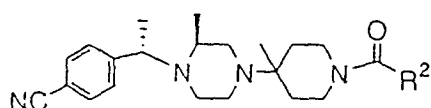


Etapla 1: El grupo BOC en el compuesto 14 etapa 1 fue removido primero bajo condiciones ácidas y la amina resultante (1.59 g, 6.96 mmol), 1-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (1.66g, 8.35 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (2.18 g, 7.66 mmol) en CH_2Cl_2 se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron Et_2AlCN 1M (8.35 ml, 8.35 mmol), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó el solvente. Se agregó NaHCO_3 saturado al residuo y la elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía en columna proporcionó la amina Strecker en forma de un jarabe de color amarillo (1,76 g, 58% de rendimiento, $R_f=0.70$, Hhexanos/EtOAc, 2:1).

Etapla2: La amina de la etapa 1 (200 mg, 0,46 mmol) se disolvió en THF anhidro (2 ml) y se agregó por goteo CH_3MgBr 3M (0,76 ml, 2.29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se enfrió a 0°C . Se agregó NH_4Cl saturado (10 ml) y apareció un precipitado. Se agregó agua (40 ml) y el precipitado desapareció. La elaboración de extracción con EtOAc seguida de cromatografía en columna proporcionó el derivado ipso-metílico deseado (169 mg, 86% rendimiento $R_f = 0.53$, Hhexanos/EtOAc, 2:1).

Etapla 3: Se trató el producto de la etapa 2 de la manera descrita en el ejemplo 11, etapa 6 para obtener el compuesto del título. Desc. 198°C ; HRMS (en forma de su sal de HCl); hallado 460.3079.

Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula,

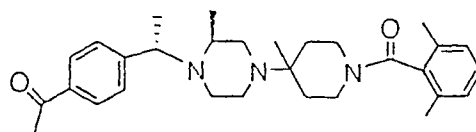


Handwritten signature/initials

en la cual R² es tal como se ha definido en la tabla.

Ej	R ²	p.f. (° C)	HRMS
21A		205 (dec.)	480.2532
21B		65-75* * p.f. para la amina libre	476.3033
21C		250 (dec.)	500.1992
21D		195 (dec.)	461.3019

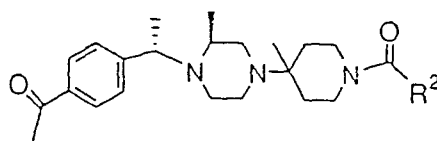
Ejemplo 22



Etapla 1: La amina Strecker del ejemplo 21 etapa 1 (380 mg, 0.87 mmol) se trató con CH₃MgMr (2.9 ml, 8.7 mmol) en Et₂O (5 ml) bajo condiciones de reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió sobre hielo y se le agregó agua por goteo (5 ml). Se agregó HCl 12N (6 ml) y la mezcla se agitó en un baño de vapor durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla sobre hielo se agregó NaOH hasta que el pH de la solución fue superior a 10. La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó una amina libre como jarabe (307 ml, 100% de rendimiento).

Etapla 2: El producto de la etapa 1 se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento de acoplamiento peptídico descrito en el ejemplo 11, etapa 6 p.f.: 80-85°C; HRMS hallado 476.3271.

Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula

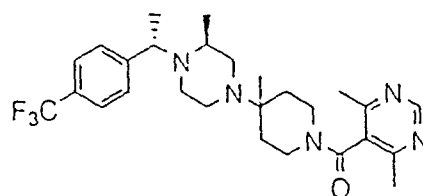


413
109

en la cual R² es tal como se ha definido en la tabla.

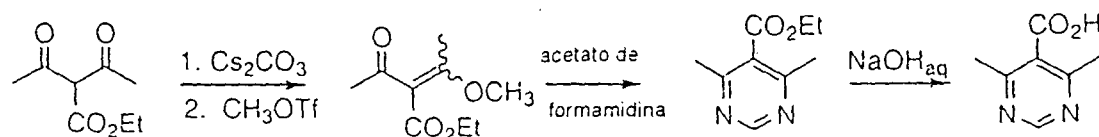
Ej	R ²	p.f. (° C)	HRMS
22A		195 (desc.)	493.3172
22B		200 (desc.)	478.3178

Ejemplo 23



sal de HCl

Etapas 1-3:



Etapas 1-3: Se mezclaron conjuntamente diasoacetato de etilo (93.4 g), Cs₂CO₃ (185 g) y CH₃CN (550 ml), usando un agitador mecánico de cabeza. Se agregó CH₃CN (50 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo trifluormetansulfonato de metilo (88,6 g) y después de la adición, se extrajo el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y las sales se lavaron con Et₂O (2 X 50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se agregó Et₂O (300 ml). La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con Et₂O (2 X 100 ml), los extractos de Et₂O se combinaron y evaporaron a mitad de volumen. La solución se enfrió en un baño de hielo y se lavó una vez con NaOH 2 N frío (0°C) (pH = 11). La capa de Et₂O se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto deseado en forma de un líquido de color

[Handwritten signature]

amarillo (64,7 g) con un rendimiento del 65%, que se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapla 2: El producto de la etapa 1 (64,2 g), etoxido de sodio en etanol (solución comercial; 21% en peso; 113 g) etanol (587 ml) y acetato de formamidina (36,2 g) se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente. Después de refluja durante 4 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se separó por filtración el precipitado resultante y el etanol se extrajo al vacío. El líquido resultante se dividió entre agua y CH_2Cl_2 y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar un líquido crudo de color oscuro (50,7 g) el cual se purificó por cromatografía con gel de sílice (980 g; 4:1 hexano:EtOAc como eluyente). Después de la evaporación de las fracciones apropiadas se aisló el producto deseado (28,5 g) con un rendimiento del 46% y se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapla 3: Se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente el producto de la etapa 2 (28,1 g), NaOH (6,72 g), agua (65 ml) y EtOH (130 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se removieron los materiales volátiles al vacío hasta que se obtuvo una pasta espesa. Se agregó agua (20 ml), la mezcla se enfrió a 0°C y se agregó por goteo HCl (14,3 ml) concentrado con agitación. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua helada (2 X 10 ml) y se secó al aire con succión durante 30 minutos. El sólido blanco resultante se trató con tolueno (2 X 20 ml), el solvente se extrajo al vacío a 50°C y luego se secó al vacío (1 mm de Hg) durante 18 horas. El producto deseado (14,9 g) se aisló en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 63% p.f.: $176-178^\circ\text{C}$. Análisis elemental de $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2$; calculado C 55.26%, H 5.30%, N 18.41%; hallado C 55.13%, H 5.44%, N 18.18%.

411
411

Se aisló una segunda cosecha de producto mediante evaporación del filtrado acuoso (de arriba) hasta sequedad y mediante adición de agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se enfrió en un baño de hielo y el precipitado formado se recogió por filtración. El sólido resultante se lavó con agua helada (2 X 5 ml) y se secó tal como se describió más arriba para dar el producto (4.68 g) en forma de un sólido color crema que proporciona un rendimiento combinado del 83%.

Etapla 4: El producto del ejemplo 4, etapa 6 (forma de triclórhidrato; 5.4 g), DMF (11.3 ml), HOBt (3.07 g), diisopropil etilamina (12.3 ml) y el producto de la etapa 3 (3.45 g) se mezclaron conjuntamente y se le agregó DEC (4.35 g) en porciones durante 15 minutos. La mezcla resultante se calentó a 45° C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con NaOH 2N (25 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 X 25 ml), se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El aceite crudo resultante se purificó por cromatografía con gel de sílice (170 g: 76:19:5 hexanos:Et₃N como eluyente). Después de la evaporación de las fracciones apropiadas, la forma de base libre del compuesto del título (5.21 g) se aisló en forma de una espuma de color claro con un rendimiento del 91%.

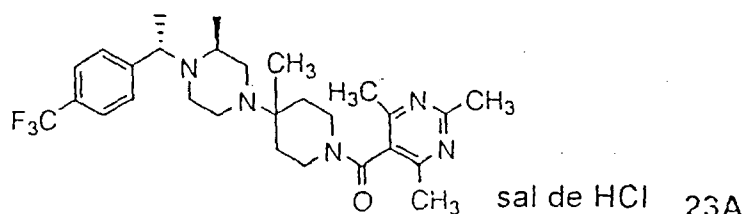
Etapla 5: A una solución fría (0° C) de la base libre de la etapa 4 (2.00 g) y EtOAc (20 ml) se le agregó HCl (3.0 ml de una solución 4.0 M en 1,4-dioxano). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (20 ml), se filtró se lavó con Et₂O (2 X 20 ml), se secó al aire con succión durante 10 minutos y luego al vacío (1 mm de Hg) a 90° C durante 5 horas para dar el compuesto del título (2.30 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 97%, p.f.: 159-162° C.

Análisis elemental de C₂₇H₃₆N₅OF₃•2HCl•0.5H₂O: calculado C 55.38%, H

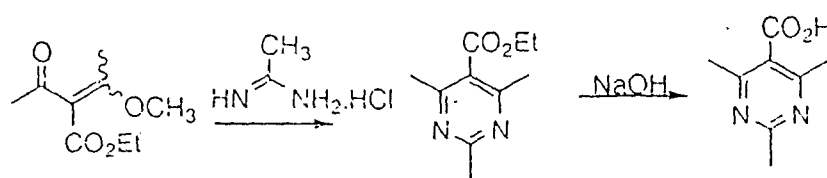
416
132

6.71%, N 11.96%, Cl 12.11% hallado C 55.19%, H 6.69%, N 11.75%, Cl 11.45%.

Se prepararon compuestos-derivados de pirimidina adicionales usando procedimientos similares:



Etapas 1-2:



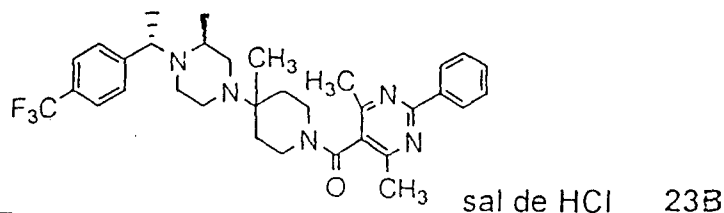
Etapas 1: El producto del ejemplo 23, etapa 1 se trató de la misma manera que en el ejemplo 23, etapa 2, substituyendo clorhidrato de acetamidina (2,03 g) con acetato de formamidina. Las cantidades de los reactivos fueron: producto del ejemplo 23, etapa 1 (4,0 g), etanol (20 ml) y etóxido de sodio en etanol (solución comercial; 21%; 8,03 g). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba, el producto se aisló (1,7 g) en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 41%, que se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapas 2: Se trató el producto de la etapa 1 (1,7 g) de la misma manera que el ejemplo 23, etapa 3, usando etanol (5 ml), agua (5 ml) y NaOH (1.0 g). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba, el producto se aisló (0,12 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 8%, que se usó directamente para la etapa siguiente.

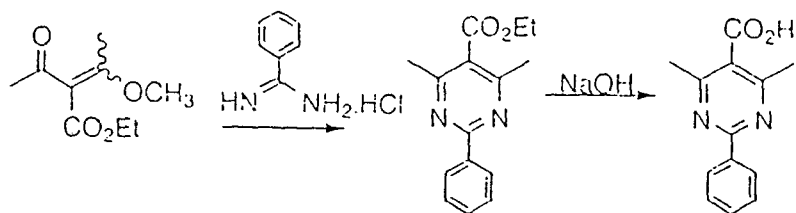
Etapas 3: El producto del ejemplo 4, etapa 6 (0,05 g), y el producto de la etapa 2 (inmediatamente anterior) (0,028 g) se sometieron a las mismas condiciones de reacción que en el ejemplo 23 etapa 4 usando HOBt (20 mg), DEC (45 mg), diisopropil etilamina (40 mg) y DMF (1,5 ml). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba el producto se convirtió a su sal de

417
AB

HCl usando el procedimiento indicado para el ejemplo 23 etapa 5 para obtener el compuesto del título (77 mg) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 97% sobre las dos etapas. P.f.: 185-190° C.



Etapas 1-2:



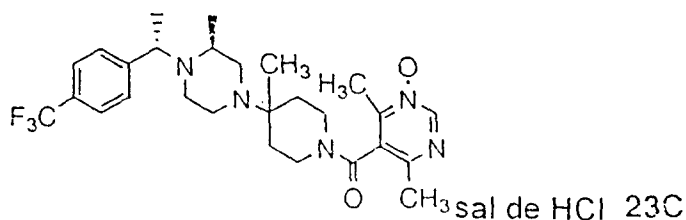
Etapas 1: El producto del ejemplo 23, etapa 1 se trató de la misma manera que el ejemplo 23 etapa 2 sustituyendo el clorhidrato de benzamidina (3,35 g) con acetato de formamidina. Las cantidades de los reactivos fueron: producto de ejemplo 23, etapa 1 (4,0 g), etanol (20 ml) y etóxido de sodio en etanol (solución comercial; 21%; 8,03 g). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba, se aisló el producto (4,5 g) como un líquido con un rendimiento del 82% el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapas 2: Se trató el producto de la etapa 1 (4,5 g) de la misma manera que el ejemplo 23, etapa 3 usando etanol (10 ml), agua (10 ml) y NaOH (2,0 g). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba, se aisló el producto (3,0 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 77% que se usó directamente para la etapa siguiente.

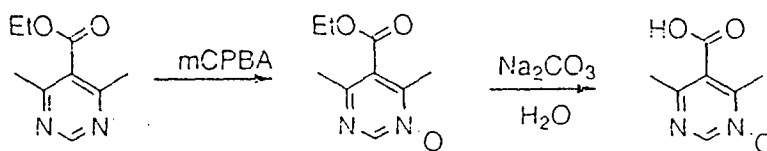
Etapas 3: El producto del ejemplo 4, etapa 6 (75 mg), y el producto de la etapa 2 (inmediatamente anterior) (39 mg) se sometieron a las mismas condiciones de reacción que las del ejemplo 23, etapa 4, usando HOBt (35 mg), DEC (53 mg), diisopropil etilamina (100 mg) y DMF (2 ml). Después de la

218
124

extracción y purificación tal como se describió anteriormente, el producto se convirtió a su sal de HCl o usando el procedimiento indicado para el ejemplo 23 etapa 5 para obtener el compuesto del título (98 mg) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 96% en las dos etapas. P.f.: 250-253° C.



Etapas 1-2:



Etapas 1: El producto del ejemplo 23, etapa 2 (528 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 (5.0 ml) y se le agregó ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (600 mg) en tres porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se le agregó CH_2Cl_2 (2 ml) y Mcpba (200 mg). Después de 3 horas la mezcla se vertió en una columna de gel de sílice (40 g) y se eluyó con 1:1 hexanos: Et_2OAc y luego 10:1 de CH_2Cl_2 : CH_3OH . Después de evaporación de las fracciones apropiadas el producto se aisló (512 mg) en forma de un sólido de color blanco ceroso con un rendimiento del 89%, el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

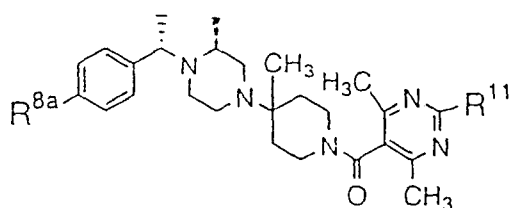
Etapas 2: El producto de la etapa 1 se disolvió en CH_3OH (1,8 ml) y se agregó una solución de 1.0 M Na_2CO_3 (1.5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 36 horas la mezcla resultante se evaporó hasta sequedad se agregó tolueno (2 ml) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El sólido crudo resultante (153 mg) se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

419
HS

Etapa 3: El producto del ejemplo 4, etapa 6 (94 mg) y el producto de la etapa 2 (inmediatamente anterior) (76 mg) se sometieron a las mismas condiciones de reacción que en el ejemplo 23, etapa 4 usando HOBt (92 mg), DEC (130 mg), diisopropil etilamina (0,14 mg) y DMF (0,25 ml). Después de extracción y purificación mediante cromatografía de capa delgada preparativa (placa de sílice de 1000 μ M; eluyente 95:5 EtOAc:Et₃N), se aisló la forma de base libre del compuesto del título (52 mg) en forma de una espuma con un rendimiento del 40%. HRMS: calculado MH⁺:C₂₇H₃₇N₅F₃:520.2899; medido: 520.2908.

Etapa 4: El producto de la etapa 3 (52 mg) se sometió a las condiciones de reacción del ejemplo 23 etapa 5 usando EtOAc (1.0 ml) y una solución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano; 75 μ l) para obtener, después de la elaboración, el compuesto del título (44,5 ml) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 76%. P.f.: descomposición por arriba de los 161° C.

Usando procedimientos similares, se prepararon también los compuestos de la fórmula



donde R^{8a} y R¹¹ son tal como se han definido en la tabla:

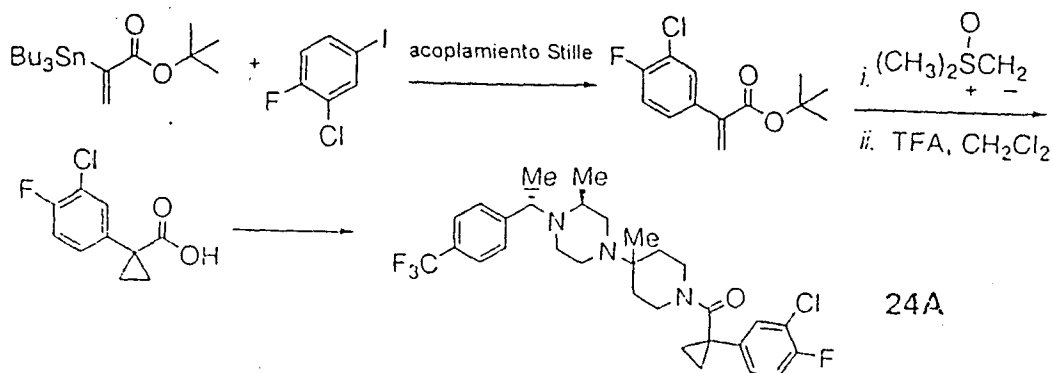
Ej.	R ^{8a}	R ¹¹	p.f. (° C)
23D	-CF ₃	-OH	175-185
23E	-CF ₃	-OCH ₃	169-173
23F	-CF ₃	-NH ₂	200-210
23G	-CF ₃	-NHCONHEt	184-190
23H	-CF ₃	-CF ₃	83-86
23I	-CF ₃		154-159
23J	-CF ₃	-SCH ₃	>176 (desc.)
23K	-OCF ₃	-CH ₃	205-210
23L	-OCF ₃	Ph	239-242
23M	-OCF ₃	-OCH ₃	200-210
23N	-OCF ₃	-OH	185-191

40
170

Ejemplo 24

Arilciclopropilamidas

Método A:



Etapas 1: Al estano (0,39 g, 0,95 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó 2-cloro-4-fluoriodobenceno (0,73 g, 2,86 mmol), CuI (0,19 g, 1,05 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,11 g, 0,095 mmol).

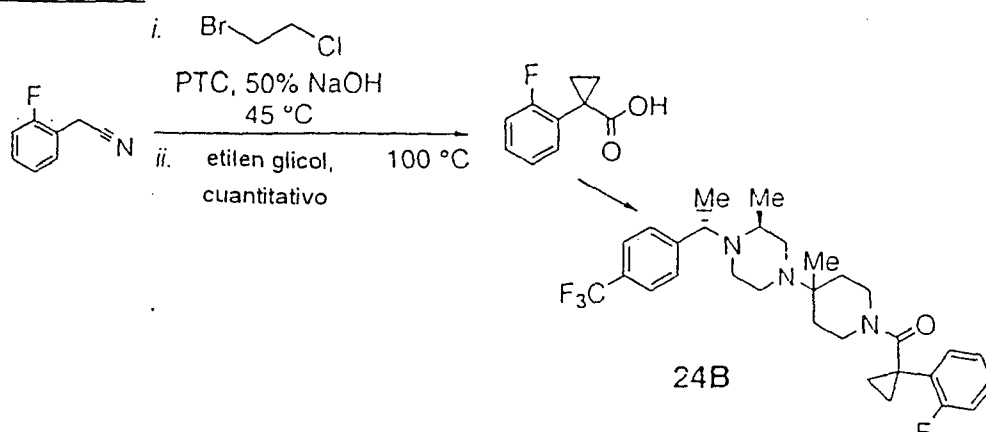
La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 21 horas. La mezcla de reacción se agregó a Et₂O y la solución heterogénea se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del solvente al vacío proporcionó un residuo que fue preabsorbido sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía con gel de sílice (4% EtOAc/hexano) proporcionó el acrilato de arilo (0,19 g, 78%), el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapas 2: A yoduro de trimetilsulfoxonio (0,18 g, 0,81 mmol) en DMSO (1,6 ml) se le agregó ter-butóxido de potasio (0,09 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, en cuyo tiempo se agregó el acrilato de arilo (0,19 g, 0,74 mmol) en DMSO (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se le agregó agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). La filtración y evaporación del solvente al vacío proporcionó el éster de arilciclopropilo que se usó directamente

22

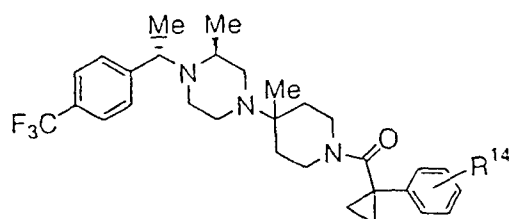
recogiéndolo en CH_2Cl_2 (3 ml) y agregándole TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se concentró al vacío para proporcionar el ácido ciclopropilcarboxílico (0,14 g, 91%-2etapas). Sin purificación adicional se acopló el ácido carboxílico al producto del ejemplo 8 etapa 3 usando el procedimiento del ejemplo 8 etapa 4 para obtener 24A como la sal de HCl. HRMS (M^+H): hallado 566.2561.

Método B:

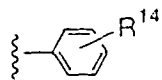


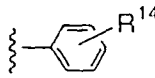
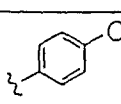
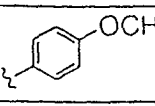
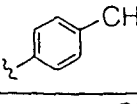
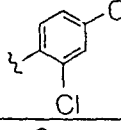
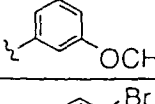
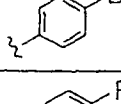
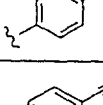
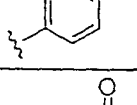
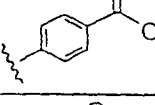
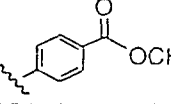
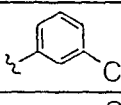
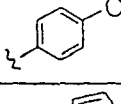
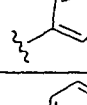
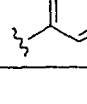
Al 2-fluorfenilacetoniitrilo (0,80 g, 5,92 mmol), cloruro de beciltrietilamonio (0,03 g, 0,12 mmol), y 1-bromo-2-cloroetano (1,70 g, 11,9 mmol) se le agregó 50% de NaOH acuoso (3,5 ml). La reacción se agitó a 45°C durante 21 horas y se le agregó etilen glicol (3 ml). Luego se calentó la reacción a 100°C y se agitó durante 7 horas. Mediante enfriamiento a temperatura ambiente la reacción se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con HCl acuoso 6N. La solución acidificada se extrajo con Et_2O . Los extractos combinados Et_2O se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO_4). La filtración y evaporación del solvente al vacío proporcionó un sólido amarillo pálido (1,06 g, 99%). El ácido arilciclopropílico se acopló al producto del ejemplo 8 etapa 3 usando el procedimiento del ejemplo 8 etapa 4 para obtener 24B como la sal de HCl. HRMS ($\text{M}+\text{H}$): hallado 532.2949.

Usando procedimientos similares, se prepararon los compuestos de la fórmula



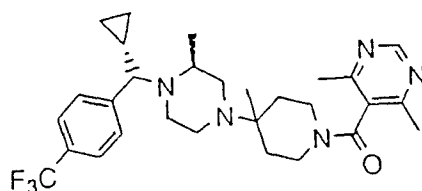
22
10

en los cuales  es tal como se define en la tabla:

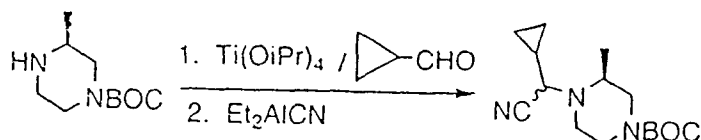
Ej.		HRMS (M+H)	p.f. (° C)
24C		--	240-245
24D		--	>225
24E		--	172-176
24F		--	225-230
24G		--	>225
24H		544.3151	--
24I		592.2150	--
24J		532.2956	--
24K		539.3003	--
24L		558.2949	--
24M		572.3107	--
24N		582.2910	--
24O		582.2910	--
24P		520.2609	--
24Q		515.2991	

273
119

Ejemplo 25

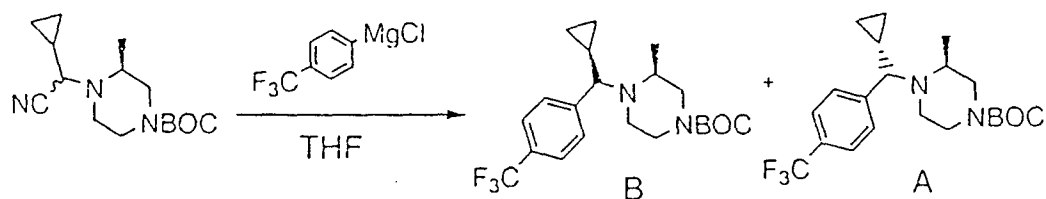


Etapla 1:



Se mezclaron conjuntamente ciclopropilcarboxaldeído (3,4 ml), S-metil N-BOC piperazina (8,28 g), CH_2Cl_2 (82 ml) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (15,80 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 23 horas y luego la solución resultante se enfrió a 0°C y se agregó Et_2AlCN (1,0 M en tolueno; 62,1 ml). La solución se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregó una mezcla de KF (20 g) y Celite (10 g), seguido de una cuidadosa adición de EtOAc (120 ml) y agua (120 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos, se filtró, se lavó con EtOAc (3 X 35 ml) y se extrajo la capa de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar el intermediario deseado (12,0 g) el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapla 2:

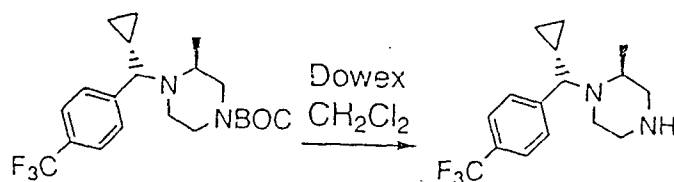


A una solución a 0°C de 4-iodobenzotrifluoruro (40 g) y THF (52 ml) se le agregó cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en Et_2O ; 74 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó a una solución a 0°C del producto de la etapa 1 (10,0 g) y THF (26 ml) durante 10 minutos. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se agregó EtOAc (50 ml). Después de agitar durante 10

real
170

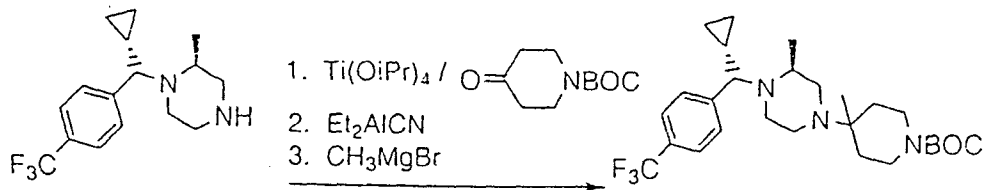
minutos se agregó NaOH 2 N (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos se filtró y las sales se lavaron con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo (28 g) en forma de un aceite dorado que fue cromatografiado sobre gel de sílice (1 kg), eluyendo con hexanos: EtOAc (8:1). Se recogieron dos productos diastereomericos en forma de una única fracción (15,9 g) y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna tal como se describió más arriba para proporcionar el intermediario A (R_f=0,47 en 4:1 hexanos:EtOAc; 5.34 g), para el cual fue contaminado con una impureza no identificada. (También se recogió el segundo diaestereomero B (R_f=0,29 en 4:1 hexanos:EtOAc)).

Etapas 3:



A una solución de A de la etapa 2 (3,96 g) y CH₂Cl₂ (120 ml) se le agregó una resina de intercambio iónico DOWEX 50X2-100 (15 g) y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (2 X 40 ml). La resina se trató con NH₃ 7 N en CH₃OH (30 ml), la resina se separó por filtración y este procedimiento se repitió dos veces. Los extractos de CH₃OH se combinaron y evaporaron. El aceite resultante se trató con tolueno: CH₂Cl₂ (1:1; 15 ml) y se evaporó para dar el intermediario piperazina (0,80 g) en forma de un aceite claro. HRMS: calculado M⁺H: C₁₆H₂₁N₂F₃: 299.1735; medido: 299.1748.

Etapas 4:



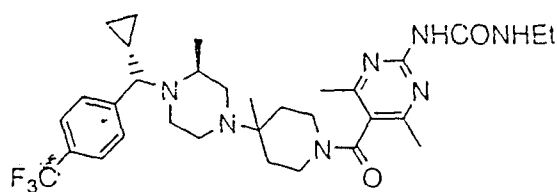
2/15
20/15

Se trató el producto de la etapa 3 (0,57 g) de la misma manera que el ejemplo 8 etapa 1 usando N-BOC 4-piperidona (0,42 g), CH_2Cl_2 (3,84 ml), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (3,39 ml), Et_2AlCN (2,88 ml) y CH_3MgBr (3,0 M en Et_2O ; 3,2 ml) para obtener el producto deseado (0,78 g) en forma de un aceite claro con un rendimiento del 82%.

Etapa 5: Se trató el producto de la etapa 4 (0,12 g) con $\text{AcOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:1, v:v; 1,4 ml) seguido de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0,14 ml). Después de agitar durante 1 hora se diluyó la solución resultante con CH_2Cl_2 (10 ml), se enfrió a 0°C y se ajustó el pH a 10 con NaOH sólido. Se agregó agua (2 ml) y se extrajo la capa CH_2Cl_2 . Después de extracción adicional (2 X 10 ml) con CH_2Cl_2 se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó para dar la piperidina libre (80 mg) con un rendimiento del 81%.

Etapa 6: Se trató el producto de la etapa 5 (57 mg) de la misma manera que en el ejemplo 8 etapa 4 usando DMF (0,30 ml), HOBt (41 mg), DEC (57 mg), diisopropil etilamina (0,08 mg) y ácido 4,6-dimetil-5-pirimidina carboxílico (43 mg); la reacción se agitó a 45°C durante 5 horas. La purificación del aceite crudo se llevó a cabo por cromatografía de placa preparativa (absorbente de sílice; 2000 μM ; 76:19:5 EtOAc:hexanos: Et_3N como eluyente) para dar después de elusión de la banda deseada (1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$) y concentración del solvente, el compuesto del título (70 mg) en forma de un aceite claro con un rendimiento del 93%. Se preparó la sal de HCl tal como se describió para el ejemplo 8 etapa 4 (78 mg) con un rendimiento del 100%. P.f.: $147\text{-}149^\circ\text{C}$.

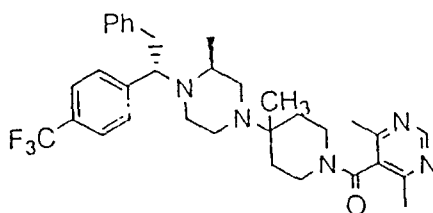
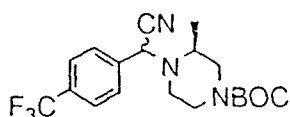
Usando un procedimiento similar se preparó el siguiente compuesto



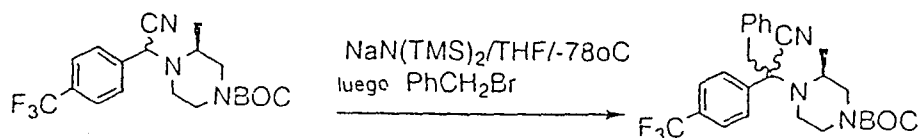
25A

m.p. >188 (desc.)

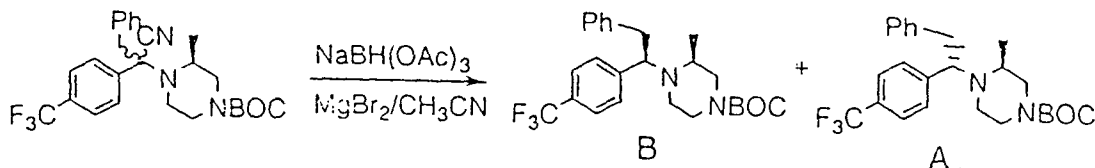
Ejemplo 26

Etapla 1:

Se preparó el compuesto deseado de una manera similar al ejemplo 25 etapa 1 usando p-trifluormetil benzaldeido (20 g) en lugar de ciclopropil carboxaldeido para dar después de la elaboración una mezcla de diaestereómeros (22,7 g) con un rendimiento del 59%.

Etapla 2:

A una solución a -70°C del producto de la etapa 1 (1,9 g) y THF (15 ml) se le agregó NaHMDS 81,0 M en THF; 7,5 ml) seguido de bromuro de bencilo (2 ml). Se extrajo el baño refrigerante y la solución resultante se agitó durante 5 minutos. Se agregó NH_4OH concentrado (10 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se dividió entre agua y CH_2Cl_2 , los extractos de CH_2Cl_2 se sacaron y evaporaron y el aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; 2:1 hexanos: CH_2Cl_2 ; 10:1 7:1 hexanos:EtOAc como eluyentes) para dar, después de evaporación de las fracciones apropiadas, una mezcla de intermediarios (1,92 g) en forma de una espuma de color amarillo.

Etapla 3:

17B
27A

La mezcla de la etapa 2 (1,91 g), CH_3CN (35 ml), triacetoxi borohidruro de sodio (4,0 g) y eterato de bromuro de magnesio (2,25 g) se mezclaron y agitaron a temperatura ambiente durante 70 horas. Se agregó agua (25 ml) y luego, gradualmente, una solución de Na_2CO_3 (10 g) en agua (50 ml). Después de la extracción con EtOAc (2 X 50 ml), secando y por evaporación de la capa orgánica, se purificó el aceite resultante mediante cromatografía de placa preparativa (placas de sílice de 5 X 2000 mM; 6:1 de hexanos:EtOAc como eluyente). Se extrajo la banda menos polar se trató con 1:1 de metanol: CH_2Cl_2 , se filtró y evaporó para dar el intermediario A (0,84 g) en forma de una espuma blanca. HRMS: calculado: M^+H^+ : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}_3$: 449.2407; medido: 449.2416.

Etapa 4: Se trató el producto de la etapa 3 (0,81 g) de la misma manera que en el ejemplo 8 etapa 3 usando TFA (5 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) para dar, después de la elaboración, la piperazina libre (0,60 g) en forma de una goma clara. HRMS: calculado: M^+H^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{F}_3$: 349.1892; medido: 349.1894.

Etapa 5: El producto de la etapa 4 (0,39 g) se trató de la misma manera que en el ejemplo 8 etapa 1 usando N-BOC 4-piperidona (0,25 g), CH_2Cl_2 (8 ml), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,40 mg), Et_2AlCN (2 ml) y CH_3MgBr (3,0 M en Et_2O ; 1,5 ml) para obtener el intermediario piperidinilo de BOC-protégido deseado (0,44 g) en forma de un aceite claro con un rendimiento del 72%. HRMS: calculado: M^+H^+ : $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$: 546.3307; medido: 546.3315.

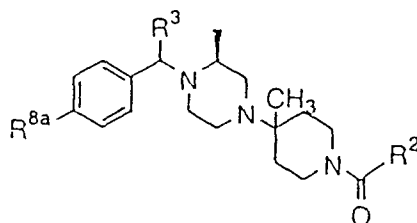
Etapa 6: Se trató el producto de la etapa 5 (0,43 g) de la misma manera que en el ejemplo 8 etapa 3 usando TFA (3 ml), CH_2Cl_2 (2 ml) y agua (0,2 ml) para dar después de la elaboración el intermediario piperidinilo libre (0,37 g) en forma de un aceite claro.

Etapa 7: El producto de la etapa 6 (50 mg) se trató de la misma manera

278
12/1

que en el ejemplo 8 etapa 4 usando CH₂Cl₂ (3 ml), HOBT (28 mg), DEC (40 (mg), diisopropiletilamina (42 mg) y ácido 4,6-dimetil-5-pirimidina carboxílico (24 mg); la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 8 etapa 4, se preparó la sal de HCl del compuesto del título (59 ml) con un rendimiento del 91% (del producto de la etapa 5). P.f.: 187-196° C. HRMS: calculado: MH⁺: C₃₃H₄₀ON₅F₃:580.3263; medido:580.3263.

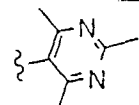
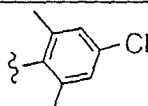
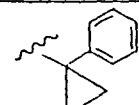
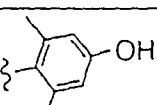
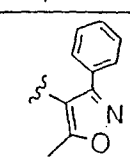
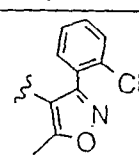
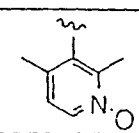
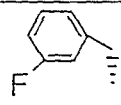
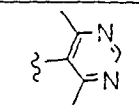
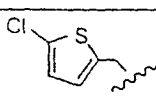
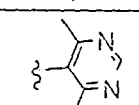
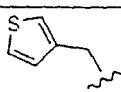
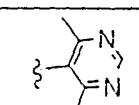
Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula



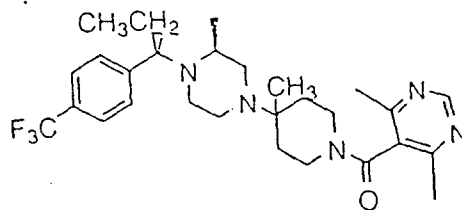
donde R^{8a}, R³ y R² son tal como se han definido en la tabla.

Ej.	R ^{8a} .	R ³	R ²	p.f. (° C)
26B	-CF ₃			86-92
26C	-CF ₃			83-90
26D	-CF ₃			195-205
26E	-CF ₃			118-125
26F	-OCF ₃			175-185
26G	-OCF ₃			180-190
26H	-OCF ₃			220-230

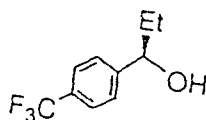
429
123

26i	-OCF ₃			195-210
26J	-OCF ₃			190-200
26K	-OCF ₃			180-205
26L	-OCF ₃			230-240
26M	-OCF ₃			60-65
26N	-OCF ₃			65-68
26O	-OCF ₃			60-62
26P	-CF ₃			256-258
26Q	-CF ₃			254-256 (desc.)
26R	-CF ₃			249-250 (desc.)

Ejemplo 27



Etapas 1:



ESD
176

4'-trifluormetil)propiofenona (2,02 g, 0,01 mol) y (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1M en THF) (2,0 ml, 0,002 mol) en THF (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se le agregó por goteo a la mezcla un complejo de borano-sulfuro de metilo (2M en THF) (3 ml, 0,006 mol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0° C y se le agregó lentamente CH₃OH hasta que no aparecieron burbujas. Los solventes se extrajeron bajo presión reducida y se agregó a la mezcla la solución de HCl (1N). La elaboración extractiva de EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó el alcohol (1,47 g) con un rendimiento del 72%.

Etapa 2: Una solución del producto de la etapa 1 (4,32 g, 0,021 mol) y Et₃N (5,9 ml, 0,042 mol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se le agregó por goteo CH₃SO₂Cl (2,13 ml, 0,028 mol). La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora y luego se extrajo el baño de hielo. Se agregó agua a la mezcla y la elaboración extractiva de CH₂Cl₂ proporcionó el mesilato (5,99 g) con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 3: El producto de la etapa 2 (5,93 g, 0,021 mol) y 1-ter-butoxi-carbonil-3S-metil piperazina (4,2 g, 0,021 mol) se disolvieron en CH₃CN anhidro (20 ml) y se agregó a la solución K₂CO₃ secado al horno (4,35 g, 0,032 mol). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 2 días y luego se diluyó con agua. La elaboración extractiva de EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó el producto deseado (3,16 g) con un rendimiento del 39%.

Etapa 4: Se agregó TFA (10 ml) a una solución del producto de

231
12/2

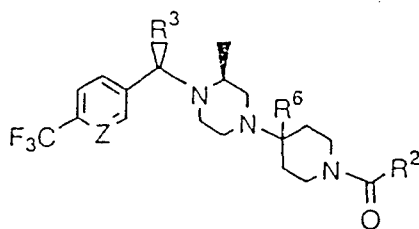
la etapa 3 (1,15 g, 2,59 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregó NaOH (3N) al residuo y la elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la amina deseada con un rendimiento cuantitativo.

Etapas 5: El producto de la etapa 4 y 1-*ter*-butoxi-carbonil-4-piperidona (0,94 g, 4,74 mmol) se trataron con $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, Et_2AlCN y CH_3MgBr de una manera similar a la descrita en el ejemplo 8 etapa 1 para obtener el producto deseado (1,09 g) con un rendimiento del 87% (a partir de la amina de la etapa 4).

Etapas 6: Se agregó TFA (4 ml) a una solución del producto de la etapa 5 (0,76 mg, 1,57 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarla bajo presión reducida. Se agregó NaOH al residuo y la elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la amina deseada con un rendimiento cuantitativo.

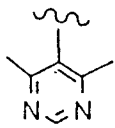
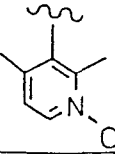
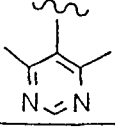
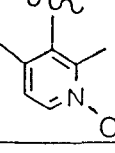
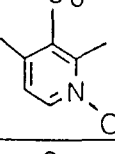
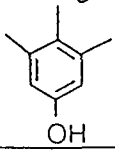
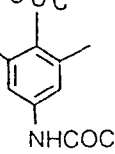
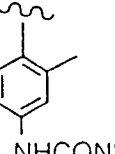
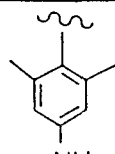
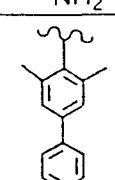
Etapas 7: Se acoplaron la amina de la etapa 6 y ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico (0,36 g, 2,35 mmol), tal como se describió en el ejemplo 8, etapa 4 para obtener el compuesto del título (0,58 g) con un rendimiento del 72%. P.f.: 160; HRMS (MH+) hallado: 518.3123.

Usando un procedimiento similar se prepararon los compuestos de la fórmula

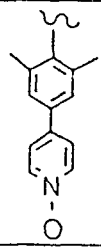
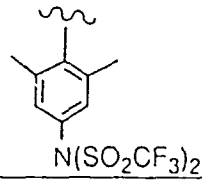
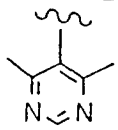
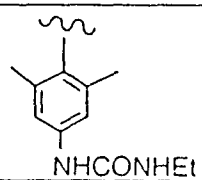
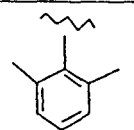
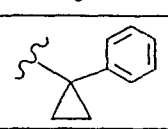
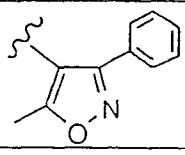
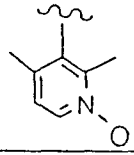


en la cual Z, R^3 , R^6 y R^2 son tal como se han definido en la tabla siguiente:

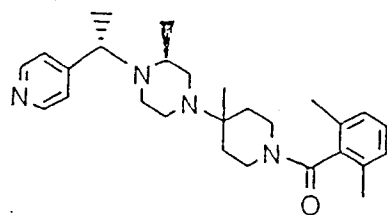
432
58

Ej.	Z	R ³	R ⁵	R ²	Desc. (° C)	HRMS
27A	N	Me	H		185	491.2744
27B	N	Me	H		190	506.2729
27C	N	Me	Me		190	505.2898
27D	N	Me	Me		200	520.2902
27E	CH	Et	Me		197	533.3097
27F	CH	Et	Me		215	532.3147
27G	CH	Et	Me		230	627.3145
27H	CH	Et	Me		210	602.3678
27I	CH	Et	Me		215	531.3305
27J	CH	Et	Me		215	593.3470

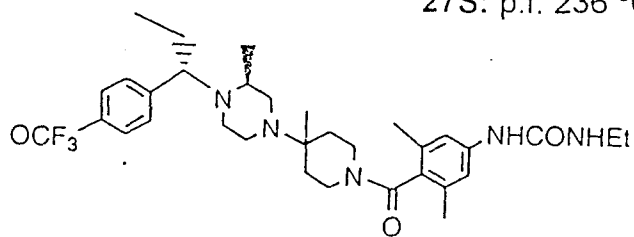
253
174

27K	CH	Et	Me		195	609.3424
27L	CH	Et	Me		170	745.2308
27M	N	n-Pr	Me		204	533.3207
27N	N	n-Pr	Me		210	617.3798
27O	N	n-Pr	Me		202	531.3304
27P	N	n-Pr	Me		165	543.3311
27Q	N	n-Pr	Me		225	584.3205
27R	N	n-Pr	Me		195	548.3217

Usando procedimientos similares se prepararon también los siguientes compuestos:



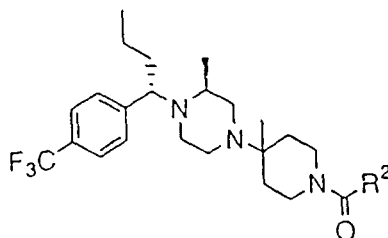
27S: p.f. 236 °C



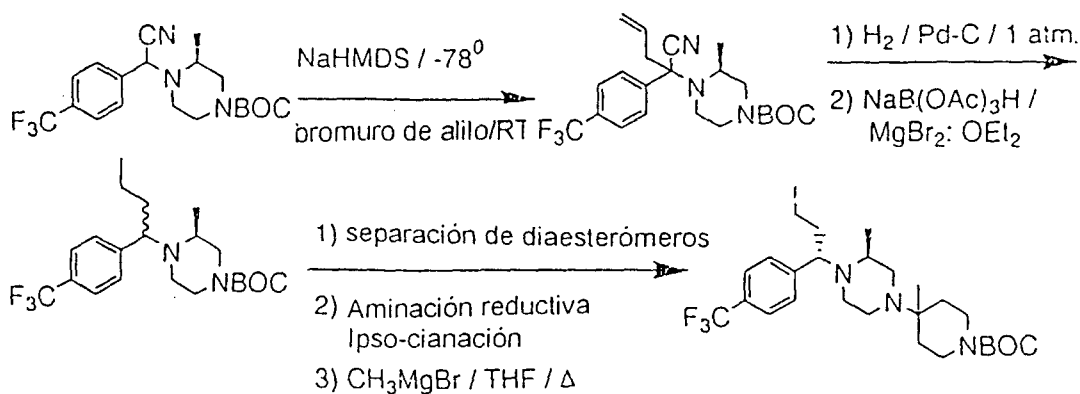
27T: p.f. 213 °C

434
F30

Ejemplo 28



Etapas 1-4:



Etapas 1: Se preparó la ciano amina a partir de p-trifluormetil belzaldeído y 2(S)-metil-4-(ter-butoxicarboxil)piperazina exactamente tal como se describió en el ejemplo, 6 etapa 1.

Etapas 2: Una solución de la ciano amina 2 (2,5 g; 6,53 mmol) en 30 ml de THF seco se colocó bajo un manto de N_2 y se enfrió a $-78^\circ C$. Esta solución se trató con una solución de hexa-metil disilazida de sodio en THF (1M; 26 ml) seguido después de 5 minutos de bromuro de alilo sólo (6 ml). Después de remoción del baño y después de dejar calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente ($\sim 1h$), cambió de una solución de color amarillo a una solución de color castaño rojizo oscuro. La reacción se apagó con una solución de NH_4Cl saturada y el producto se extrajo con EtOAc, se lavó con agua salmuera y se secó. La concentración al vacío proporcionó un semi sólido de color marrón. La FSGC de este material usando 25% de Et_2O en hexano como eluyente proporcionó 2,5 gramos (92%) del producto deseado en forma de una goma de color ámbar (TLC $R_f = 0,65, 0,6$ para dos puntos superpuestos).

43T
[31]

Etapas 3: Una solución del producto de la etapa 2 (2,4 g) en CH_3OH se trató con 10% de Pd/C (0,2 g) y se colocó bajo un balón de gas H_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se extrajo el catalizador a través de filtración mediante celite. La concentración del filtrado proporcionó una goma de color ámbar. El α -propil nitrilo obtenido más arriba fue disuelto en CH_3CN (12 ml). Se agregaron eterato de bromuro de magnesio (2,1 g; 8,14 mmol) y borohidruro de triacetoxi de sodio (3,44 g; 16,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con agua y se basificó con NaHCO_3 saturado. Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc y se procesaron para obtener aproximadamente 2 g del material crudo. FSGC (10-25% EtOAc en hexano) sirvió para aislar dos productos diaesterómericos (1,7 g en total; 79% para las dos etapas):

(S,S)-diaesterómero (A): TLC $R_f = 0.6$ (25% Et_2O -hexano). 0,9 g de una goma incolora.

(R,S)-diaesterómero (B): TLC $R_f = 0.5$ (25% Et_2O -hexano). 0,8 g de una goma incolora.

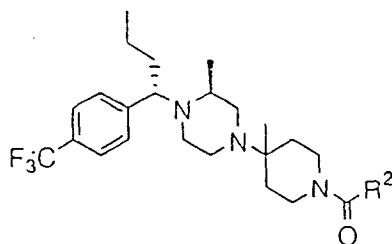
Etapas 4: La remoción del grupo protector del grupo BOC- a partir del intermediario A se llevó a cabo mediante un tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 . La piperazina libre aislada (0,68 g; 2,3 mmol), N-(ter-butoxicarbonil)-piperidinona (0,45 g; 2,3 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,7 mL; 2,5 mmol) se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante la noche. Se introdujo Et_2AlCN (1M en tolueno; 2,7 ml) en la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó durante un día. La reacción se diluyó con EtOAc y se apagó con agua. Se agregó Celite para ayudar en la filtración de las sales de titanio y aluminio. El filtrado bifásico se lavó con agua, salmuera y se secó. La concentración al vacío proporciona 1,1 g de una goma de color amarillo (TLC $R_f = 0,55$ en 25% EtOAc-hexano).

El compuesto ipso-ciano resultante se disolvió en THF seco (8 ml) y se

138
132

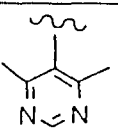
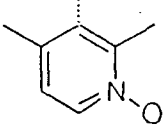
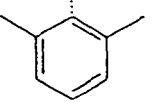
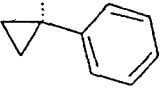
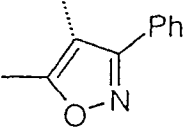
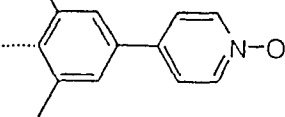
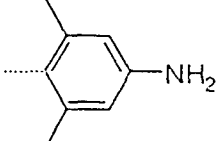
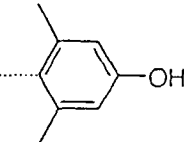
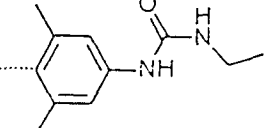
trató con una solución de CH_3MgBr (3M en Et_2O ; 6 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El frasco de reacción se colocó en un baño de agua fría y se apagó cuidadosamente con una solución de NH_4Cl saturada. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La concentración hasta un producto crudo que se purificó mediante FSGC rápido (10-25% de EtOAc en hexano) proporcionó el compuesto de BOC-piperidinilo en forma de una goma de color amarillo pálido (1,1 g; 100%). TLC $R_f = 0,6$ en 25% EtOAc -hexano.

Etapas 5: El grupo protector BOC en el nitrógeno piperidina del producto de la etapa 4 se extrajo mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 . La basificación con NaOH 1 M y el procesamiento en CH_2Cl_2 proporcionó la piperidina no protegida con un rendimiento del 90 %. Este intermediario se acopló (EDCA, HOBT) a ácidos aril y heteroaril carboxílicos para obtener las amidas ejemplificadas en la tabla siguiente:

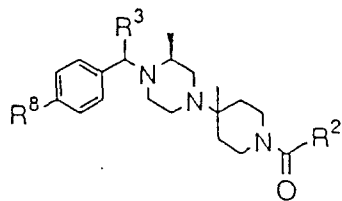


donde R^2 es tal como se ha definido en la tabla:

1323

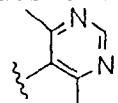
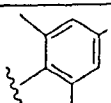
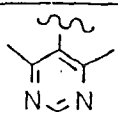
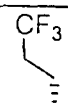
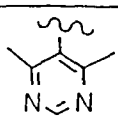
Ej.	R ²	p.f. (°C)	HRMS (MH ⁺)
28A		249	Calculado: 532.3263 Hallado: 532.3263
28B		59	Calculado: 547.3260 Hallado: 547.3278
28C		246	Calculado: 530.3358 Hallado: 530.3372
28D		239	Calculado: 542.3358 Hallado: 542.3361
28E		258	Calculado: 583.3260 Hallado: 583.3272
28F		102	Calculado: 623.3573 Hallado: 623.3572
28G		216	Calculado: 545.3467 Hallado: 545.3459
28H		217	Calculado: 546.3307 Hallado: 546.3309
28I		223	Calculado: 616.3838 Hallado: 616.3848

Usando procedimientos similares se prepararon los siguientes compuestos:

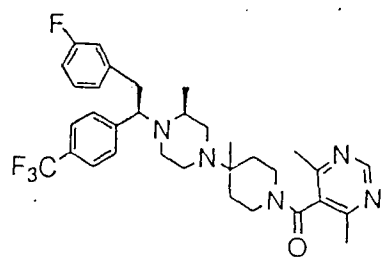


donde R⁸, R³ y R² son tal como se han definido en la tabla:

438
124

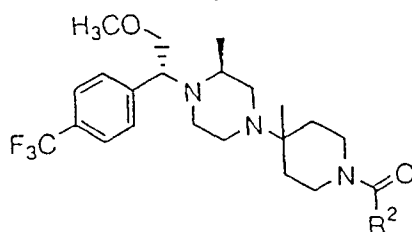
Ej.	R ⁸	R ³	R ²	p.f. (°C)
28J	-CF ₃			195-220
28K	-CF ₃			105-115
28L	CH ₃ CONH-			177-180
28M	-CF ₃			224-232

Usando bromuro o cloruro de 3-fluor bencilo en lugar del bromuro de bencilo en el procedimiento del ejemplo 28 etapas 1-4 (procesamiento del isómero B en la etapa 3), y luego usando el proceso del ejemplo 1 etapa 5 seguido del proceso del ejemplo 26 etapas 6-7, se preparó el compuesto siguiente (sal de HCl):

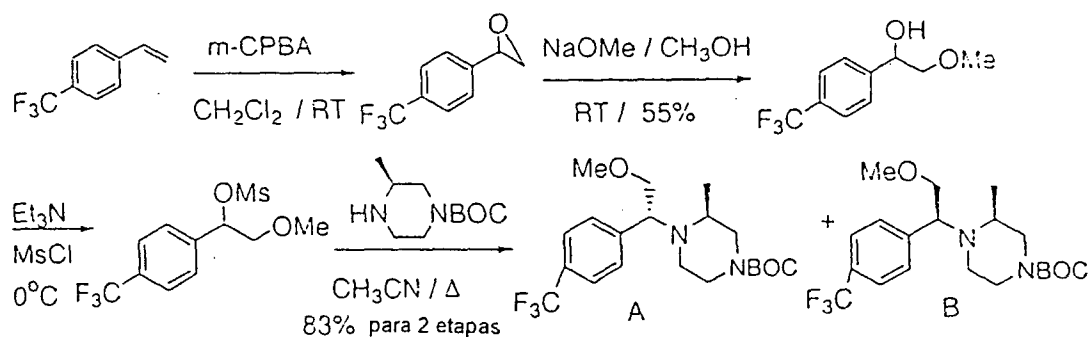


28N: p.f.: 185-193° C

Ejemplo 29



Etapas 1-3:



439
13/3

Etapa 1: Se agregó m-CPBA sólido a una solución de p-trifluorometil estireno (3 g; 17,4 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregaron aproximadamente 20 ml de una solución saturada de NaCO_3 y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con 20 ml de CH_2Cl_2 y el producto orgánico se extrajo en la capa de CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se procesó para obtener el producto crudo. La FSGC dio 3 g (90%) del epoxido deseado en forma de un aceite incoloro. TLC $R_f = 0.8$ (25% EtOAc en hexano).

Etapa 2: NaOCH_3 recientemente preparado (0,6 g; 10,6 mmol) se agregó a una solución del producto de la etapa 1 (2 g; 10,6 mmol) en 20 ml de CH_3OH anhidro. Después de agitar a temperatura ambiente durante un día se extrajo el CH_3OH al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera. La concentración seguida FSGC proporcionó 1,3 g (55%) del carbinol en forma de un aceite incoloro ($R_f = 0,3$ 50% Et_2O en hexano).

Etapa 3: El carbinol de la etapa 2 (1,3 g; 5,9 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 y se enfrió en un baño de hielo. El tratamiento secuencial con Et_3N (1,7 ml; 12 mmol) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,6 ml; 7,7 mmol) y la agitación durante 30 minutos formaron el mesilato. El producto se extrajo mediante elaboración convencional (rendimiento = 100%) .

El mesilato (1,76 g; 5,9 mmol) y 2 (S)-metil-4-(ter-butoxicarbonil)piperazina (2,4 g; 12 mmol) se disolvieron en 5 ml de CH_3CN y se calentaron a reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice. La elución con 25%, y luego con 50% de Et_2O en hexano sirvió para aislar los productos diaesteroméricos A y B (rendimiento total = 86%).

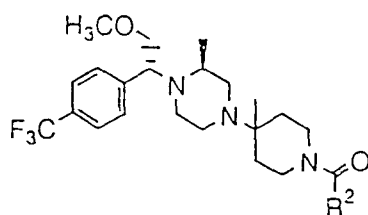
A: $R_f = 0,5$ (50% de Et_2O en hexano). Goma de color amarillo pálido (0,9 g; 42%).

B: $R_f = 0,4$ (50% de Et_2O en hexano). Goma de color amarillo pálido (1,13 g; 44%)

Handwritten signature

Etapa 4: La aminación reductiva de la piperazina libre derivada de A (0,9 g; 2,2 mmol) con N-BOC-piperidin-4-ona con la instalación del grupo ipso-metilo se llevó a cabo tal como se describió en el Ejemplo 1, etapa 4 para obtener el compuesto piperidinilo BOC-protégido (0,87 g; 92%). $R_1 = 0,3$ (50% EtOAc en hexano).

Etapa 5: El grupo protector BOC se extrajo del nitrógeno de piperidina a través de TFA y el compuesto resultante se acopló con ácidos usando el método EDCI/HOBt descrito en el Ejemplo 8, etapa 4, para obtener los compuestos que se muestran en la tabla siguiente:

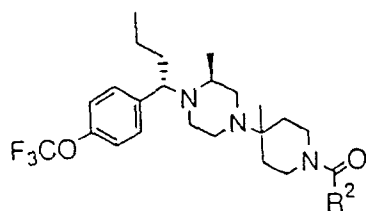


en la cual R^2 es tal como se muestra en la tabla:

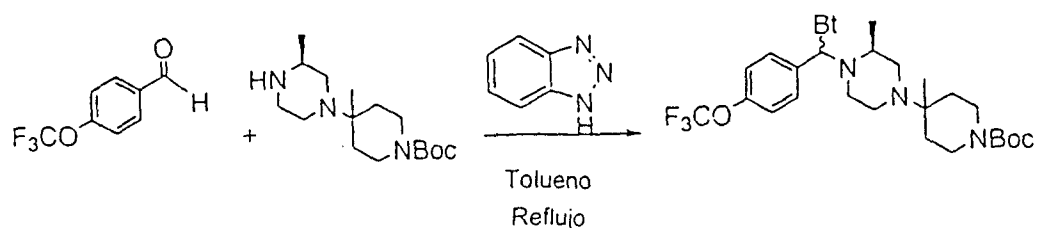
Ej.	R^2	P.f. (° C)	HRMS (MH ⁺)
29A		163	Calculado: 534.3056 Hallado: 548.3092
29B		208	Calculado: 548.3100 Hallado: 548.3092
29C		101	Calculado: 549.3053 Hallado: 549.3057
29D		192	Calculado: 618.3631 Hallado: 618.3638

Handwritten signature

Ejemplo 30

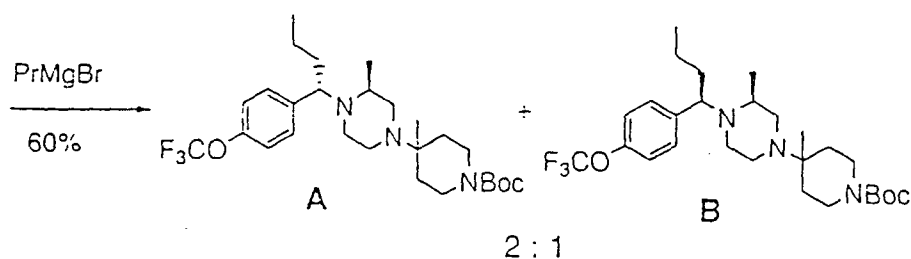


Etapa 1:



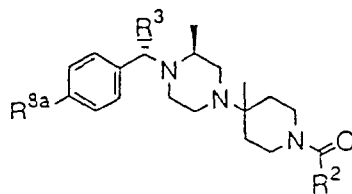
Una solución de p-trifluormetoxi benzaldehído (0,48 ml, 3,36 mmol), la piperidino-piperazina (1,00 g, 3,36 mmol) y benzotriazol (0,48 g, 4,00 mmol) en tolueno seco se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se extrajo al vacío. Después de la verificación mediante RMN de la formación del producto, el producto se usó sin purificación adicional para la etapa siguiente.

Etapa 2:

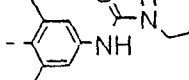
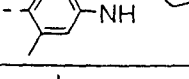
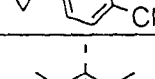
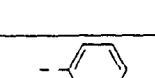
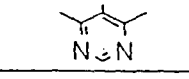


A una solución del producto de la Etapa 1 (1,16 g, 1,97 mmol) en 20 ml de tolueno se le agregó una solución de bromuro de n-propil magnesio (2M en Et₂O, 1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se apagó vertiéndola sobre hielo y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución NaOH 1M, agua y salmuera. La concentración y purificación mediante FSGC (20% EtOAc – hexano) proporcionó el producto deseado A. La elusión adicional con 30% de EtOAc en hexano proporcionó el (R,S) diastereómero B.

Etapa 3: La amina A se trató con TFA en CH₂Cl₂ para eliminar el grupo protector BOC. El acoplamiento de la piperidina libre con ácidos usando EDCI/HOBt proporcionó los compuestos 30-30B en la siguiente tabla; se usaron métodos similares para preparar los compuestos 30C-I.

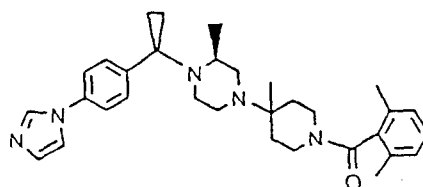


243
[24]

Ej.	R ^{1a}	R ³	R ²	p.f. (° C)	HRMS (MH ⁺) Hallado
30	-OCF ₃	n-Pr		237	546.3314
30A	-OCF ₃	n-Pr		241	548.3217
30B	-OCF ₃	n-Pr		219	632.3779
30C	H			175-178	--
30D	H			177-189	--
30E	H			84-90	--
30F	-CF ₃			180-192	--
30G	-CF ₃			180-186	--
30H	H			178-188	--
30I	-OCF ₃			165-175	--

Mezcla de diaestereómeros

Ejemplo 31



449
111

Una solución del producto del Ejemplo 12, etapa 2 (150 mg, 0,27 mmol), imidazol (27,4 mg, 0,403 mmol), 1-10-f-hexantrolina (48 mg, 0,27 mmol), trans,trans-dibencildenoacetona (6,28 mg, 0,027 mmol), un complejo de cobre (II) bencen trifluormetansulfonato (15 mg, 0,027 mmol) y Cs_2CO_3 (96,1 mg, 0,30 mmol) en xileno (2 ml) se agitó a 110° C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó NaHCO_3 saturado. La elaboración extractiva de EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó el compuesto del título (70 mg, rendimiento 52%). Dec 215° C (sal de HCl). HRMS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_3\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 500.3389, hallado 500.3396.

Los ensayos siguientes pueden usarse para determinar la actividad antagonística CCR5 de los compuestos de la invención.

Ensayo de Adhesión de Membrana CCR5

Un rastreo de alto rendimiento utilizando un ensayo de adhesión de membrana CCR5 identifica los inhibidores de la adhesión RANTES. Este ensayo utiliza membranas preparadas a partir de células NIH 3T3 que expresan el receptor de quemoquina CCR5 humana que tiene la capacidad de adherirse a RANTES, que es un ligando natural para el receptor. Usando un formato de placa de 96 receptáculos, se incubaron las preparaciones de membrana con ^{125}I -RANTES en presencia o en ausencia de compuestos durante 1 hora. Los compuestos se diluyeron seriadamente en un amplio rango de 0,001 $\mu\text{g/ml}$ a 1 $\mu\text{g/ml}$ y se ensayaron por triplicado. Se cosecharon cócteles de reacción a través de filtros de fibra de vidrio y se lavaron concienzudamente. Los recuentos totales para la réplica se promediaron y los datos se informaron como la concentración requerida para inhibir 50% de la adhesión total de ^{125}I -RANTES. Los compuestos con actividad potente en el ensayo de adhesión de membrana se caracterizaron adicionalmente en ensayos de entrada de HIV-1 y

445
12/13

de réplica a base de células secundarias.

Ensayo de Entrada de HIV-1:

Los viriones informantes de HIV-1 defectuosos de réplica fueron generados mediante cotransfección de un plásmido que codifica la cepa NL4-3 de HIV-1 (que ha sido modificada por mutación del gel de envoltura y por introducción de un plásmido informante de luciferasa) junto con un plásmido que codifica uno de varios genes de envoltura de HIV-1 descritos por Connor et al, Virology, 206 (1995), p. 935-944. Después de la transfección de los dos plásmidos mediante precipitación con fosfato de calcio, se cosecharon los sobrenadantes virales a los tres días y se determinó el título viral funcional. Estas cargas se usaron luego para infectar células U87 que expresan establemente el CD4 y el receptor de quemoquina CCR5 que ha sido preincubado con o sin el compuesto de ensayo. Las infecciones se llevaron a cabo durante dos horas a 37° C, y las células se lavaron y el medio fue reemplazado con medio fresco que contenía el compuesto. Las células fueron incubadas durante tres días, se lisaron y se determinó la actividad de luciferasa. Los resultados se informan como la concentración del compuesto requerida para inhibir el 50% de la actividad de luciferasa en los cultivos de control.

Ensayo de Réplica de HIV-1:

Este ensayo usa células mononucleares de sangre periférica primaria o línea de células estables U87-CCR5 para determinar el efecto de los compuestos anti-CCR5 para bloquear la infección de las cepas de HIV-1 primarias. Los linfocitos primarios se purifican a partir de dadores sanos normales y son estimulados in vitro PHA y con IL-2 tres días antes de la infección. Usando un formato de placas de 96 receptáculos, las células fueron pretratadas con droga durante 1 hora a 37° C y fueron infectadas

subsiguientemente con aislados de HIV-1 M-trópicos. Después de la infección, las células se lavaron para eliminar el inoculo residual y se cultivaron en presencia del compuesto durante 4 días. Se cosecharon los sobrenadantes de cultivo y se midió la replicación viral por determinación de la concentración viral de antígeno p24.

Ensayo de Flujo de Calcio:

Se cargaron células que expresan el coreceptor de HIV CCR5 con colorantes sensibles al calcio para la adición del compuesto o del ligando natural CCR5. Los compuestos con propiedades agonistas inducirán una señal de flujo de calcio en la célula, mientras que los antagonistas CCR5 se identifican como compuestos que no inducen señalización por si mismos pero que son capaces de bloquear la señalización mediante el ligando natural RANTES.

Ensayo de Adhesión GTP γ S:

Un ensayo de adhesión GTP γ S mide la activación del receptor mediante los ligandos CCR5. Este ensayo mide la adhesión de GTP-rotulado con ^{35}S para proteínas G acopladas al receptor que ocurre como resultado de la activación del receptor mediante un ligando apropiado. En este ensayo, el ligando CCR5, RANTES, es con membranas de células que expresan CCR5 y se determina la adhesión a la activación del receptor (o adhesión) mediante ensayos del rótulo ^{35}S adherido. El ensayo determina cuantitativamente si los compuestos exhiben características agonistas mediante activación inductora del receptor o alternativamente propiedades antagonistas midiendo la inhibición de RANTES adherido en un modo competitivo o no competitivo.

Ensayo de Quemotaxis:

El ensayo de quemotaxis es un ensayo funcional que caracteriza las propiedades de agonista vs. antagonista de los compuestos de ensayo. El

470
11/3

ensayo mide la capacidad de un CCR5 (BaF-550) humano que expresa una línea de células de murinos no adherentes, para migrar a través de una membrana en respuesta a los compuestos de ensayo o a los ligandos naturales (es decir, RANTES, MIP-1 β). Las células migran a través de la membrana permeable hacia compuestos con actividad agonista. Los compuestos que son antagonistas no sólo dejan de inducir quemotaxis sino que son también capaces de inhibir la migración de células en respuesta a ligandos CCR5 conocidos.

El rol de los receptores de CC quemoquina tales como los receptores CCR-5 bajo condiciones inflamatorias ha sido informado en publicaciones tales como Immunology Letters, 57, (1997), 117-120 (artritis); Clinical & Experimental Rheumatology, 17 (4) (1999), p. 419-425 (artritis reumatoide); Clinical & Experimental Immunology, 117 (2) (1999), p. 237-243 (dermatitis atópica); International Journal of Immunopharmacology, 20 (11) (1998), p. 661-7 (psoriasis); Journal of Allergy & Clinical Immunology, 100 (6, Pt 2) (1997), p. S52-5 (asma); y Journal of Immunology, 159 (6) (1997), p. 2962-72 (alergias).

En el ensayo para determinar la inhibición de la adhesión de RANTES, los compuestos de la invención tienen un rango de actividad desde un Ki de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1500 nM, teniendo los compuestos preferidos un rango de actividad de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 750 nM, y más preferiblemente aproximadamente 0,5 a 300 nM, y aún más preferiblemente aproximadamente 0,5 a 50 nM. Los resultados para los compuestos preferidos y representativos de las fórmulas I y II en el ensayo para determinar la inhibición de la adhesión de RANTES se dan en la tabla siguiente. En la tabla, "Ej. N°" se refiere a "Número del Ejemplo" y "nM" se refiere a "nanomolar".

ces
7/11/11

Ej. N°	Ki (nM) Inhibición de adhesión de RANTES
3C	9.97
6C	30.3
26	1.4
11	10.5
16	60
20A	1300
23	2.95

Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos antagonistas CCR5 descritos en esta invención, los portadores farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar constituidos por desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos apropiados son conocidos en el arte, por ejemplo, el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas apropiadas para administración oral. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de manufactura para varias composiciones pueden hallarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo puede mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o para adición de edulcorante y

alg
PAB

opacantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma pulverulenta que pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco tiempo antes de su uso, a las preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos antagonistas CCR5 de la invención pueden ser también liberables por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio, tal como los que son convencionales en el arte para este propósito.

Preferiblemente, el compuesto antagonista CCR5 es administrado por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica es una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias del tamaño apropiado que contienen las cantidades apropiadas de componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis de preparación unitaria puede variar o puede ajustarse desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg, más preferiblemente desde aproximadamente

450
1416

50 mg hasta aproximadamente 250 mg, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 55 mg hasta aproximadamente 200 mg de acuerdo con la aplicación particular.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad del estado que se está tratando. La determinación del régimen adecuada para una situación particular está dentro de la pericia del experto en la materia. Por razones de conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos antagonistas CCR5 de la invención y/o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos estará regulada de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando factores tales como la edad, el estado y el peso del paciente así como también la gravedad de los síntomas que se tratan. Un régimen de dosis diaria típico recomendado para administración oral puede estar comprendido entre desde aproximadamente 100 mg/día hasta aproximadamente 300 mg/día, preferiblemente 150 mg/día a 250 mg/día, y más preferiblemente desde aproximadamente 200 mg/día en dos a cuatro dosis divididas.

Las dosis y el régimen de dosificación de los NRTIs, NNRTIs, PIs y de otros agentes estará determinada por el médico de cabecera teniendo en cuenta las dosis aprobadas y el régimen de dosificación en el inserto del paquete o según se establece en el protocolo teniendo en cuenta la edad, el sexo y la condición del paciente y la gravedad de la infección de HIV-1.

Aunque la presente invención ha sido descripta conjuntamente con las realizaciones específicas indicadas más arriba, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de la misma resultaran aparentes para los expertos en la materia. Todas dichas alternativas como modificaciones y

est
11/2

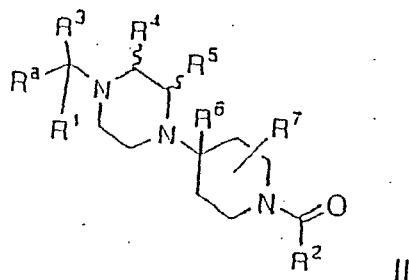
variaciones están destinadas a entrar dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

452
178

- 1 -

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural de fórmula II



o por una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los cuales

(1) R^a es R^{8a} -fenilo, R^{8b} -piridilo, R^{8b} -tiofenilo o R^9 -naftilo;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es R^9 -fenilo, R^{10} -fenilo, R^{11} -fenilo, R^9 -heteroarilo substituido de 6 miembros, R^{10} -heteroarilo substituido de 6 miembros, R^{11} -heteroarilo substituido de 6 miembros, R^9 -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R^{10} -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R^{11} -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R^{12} -heteroarilo substituido de 5 miembros, R^{13} -heteroarilo substituido de 5 miembros, naftilo, fluorenilo,



R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} (C_1-C_6) alquilo, R^8 -fenilo, R^8 -fenil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -naftilo, R^8 -naftil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -heteroarilo o R^8 -heteroaril (C_1-C_6) alquilo;

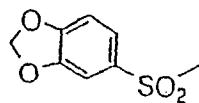
R^4 , R^5 , R^7 y R^{13} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 ;

R^8 representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 ,

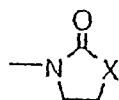
es
H2O

alcoxi C₁-C₆, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-fenilo, R¹⁴-
bencilo, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),



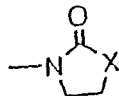
-NH₂,

-NHCOCF₃, -NHCONH(alquilo C₁-C₆), -NHCO(C₁-C₆ alquilo), -NHSO₂(alquilo
C₁-C₆), heteroarilo de 5 miembros y



, donde X es -O-, -NH-
o -N(CH₃)-;

R^{8a} es de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del
grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-
fenilo, -NHCOCF₃, heteroarilo de 5 miembros y

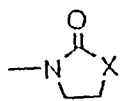


, donde X es tal

como se ha definido más arriba;

R^{8b} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente
seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-,
CH₃C(O)-, -CN, CF₃SO₂-, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),

-NHCOCF₃, heteroarilo de 5 miembros y



, donde X es tal como se ha

definido más arriba;

R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados del grupo que
consiste en (C₁-C₆)alquilo, halógeno, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acilo, -
OCF₃ y -Si(CH₃)₃;

R¹¹ es R⁹, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -

454
154

CH=NOR¹⁷, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(cloro-(C₁-C₆)alquilo), -NHCONH((C₃-C₁)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo), -NHCO(C₁-C₆)alquilo, -NHCOCF₃, -NHCO₂N((C₁-C₆)alquilo)₂, -NHCO₂(C₁-C₆)alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁-C₆)alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁-C₆ alquilo), -OSO₂(C₁-C₆)alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxí (C₁-C₆)alquilo, -CON R¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-C₆)alquilo, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂;

R¹² es (C₁-C₆)alquilo, -NH₂ o R¹⁴-fenilo;

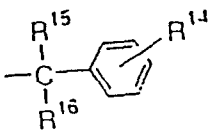
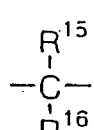
R¹⁴ representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁-C₆)alcoxi y halógeno;

R¹⁵ y R¹⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente son un grupo alquileo C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

R²⁰ es alquilo C₁-C₆ o fenilo; o

(2) R^a es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo o R⁸-tiofenilo;

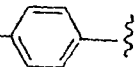
R² es fluorenilo, difenilmetilo;  o  heteroarilo;

y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸,

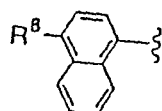
R¹⁹ y R²⁰ son tal como se han definido en (1).

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^a es R^{8a}-fenilo o R⁸-naftilo.

cert
197

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^a es R^{8a} -

donde R^{8a} es $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$ o halógeno; o R^a es



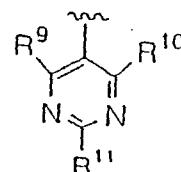
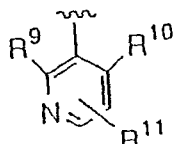
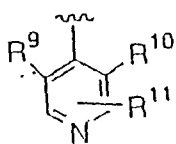
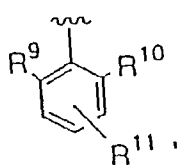
donde R^8 es alcoxi.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), R^8 -fenilo, R^8 -bencilo o R^8 -piridilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^1 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno o metilo; R^4 es metilo y R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 es R^9 -fenilo, R^{10} -fenilo, R^{11} -fenilo, R^9 -piridilo o un N-óxido del mismo, R^{10} -piridilo o un N-óxido del mismo, R^{11} -piridilo o un N-óxido del mismo, R^9 -pirimidilo, R^{10} -pirimidilo o R^{11} -pirimidilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en



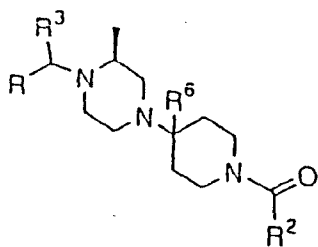
y

donde R^9 y R^{10} están seleccionados del grupo que consiste en ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, halógeno, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$.

8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los que están representados por la fórmula estructural

416
182

5



en la cual R, R³, R⁶ y R² son tal como se definen en la tabla siguiente:

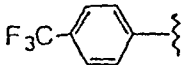
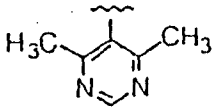
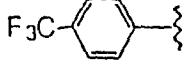
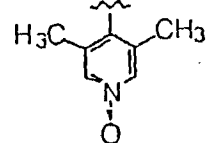
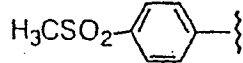
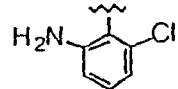
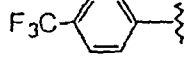
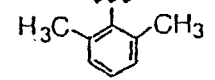
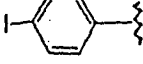
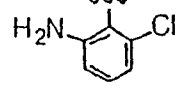
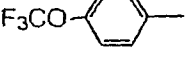
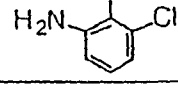
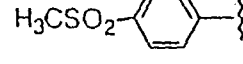
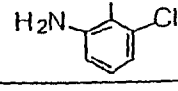
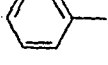
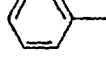
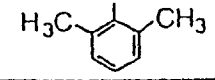
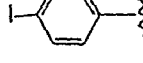
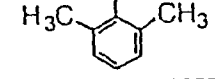
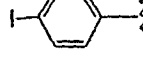
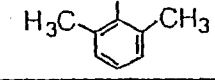
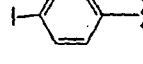
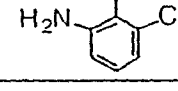
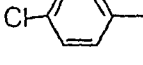
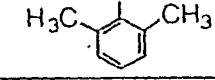
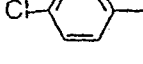
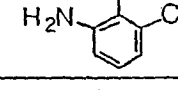
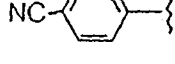
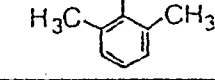
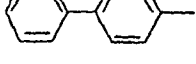
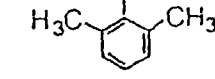
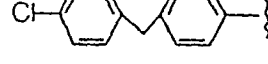
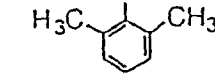
R	R ³	R ⁶	R ²
		H	

		-CH ₃	
		H	
		H	
		H	

47
193

		H	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		H	
		H	
		-CH3	
		-CH3	

278
154

		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	H	
		H	
		-CH ₃	
		H	
		-CH ₃	
		H	
		H	
		H	

407
155

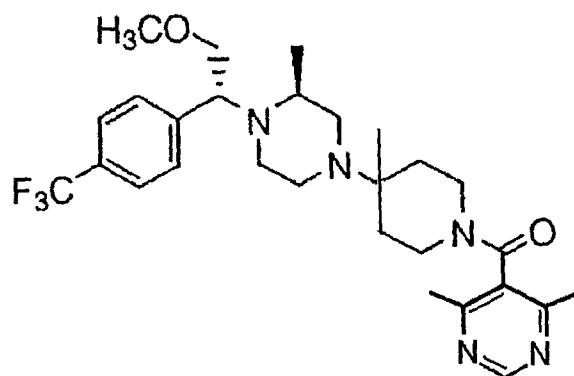
		H	
		-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
		-CH ₂ CH ₃	
		-CH ₂ CH ₃	
		-CH ₂ CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

160
156

		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

9. Una composición farmacéutica para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana, rechazo al trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple que comprende una cantidad eficaz del antagonista CCR5 de la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula estructural:

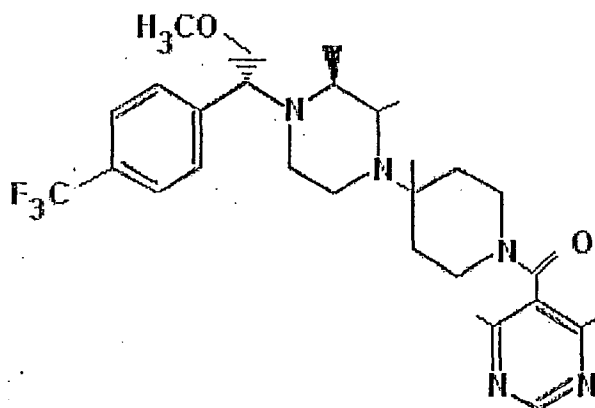


y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

461
1537

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II, de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición es una crema.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el compuesto activo es,



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula II, de acuerdo a la Reivindicación 1, en combinación con uno o más antivirales u otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

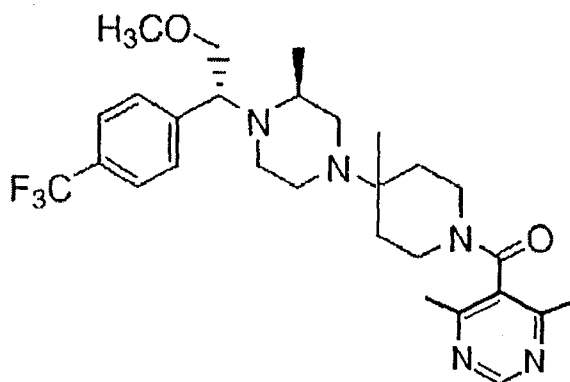
14. La composición de la Reivindicación 13, en donde uno o mas agentes antivirales son seleccionados entre el grupo conformado por inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos e inhibidores de proteasa, y en donde los otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana son seleccionados entre el grupo conformado por hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto Yissum # 11607.

15. La composición de la reivindicación 14, en donde los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, dipivoxilo de adefovir, lobucavir, BCH-10652, emtricitabina, beta-L-FD4, DAPD, (-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano y lodenosina; los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por nevirapina, delavirdina, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil) metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbonato, (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona) y (+)-calanolida A y B; y los inhibidores de proteasa son seleccionados entre el grupo conformado por saquinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lasinavir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 y AG-1549.

16. La composición de la reivindicación 14, en donde los agentes antivirales son seleccionados entre el grupo conformado por ritonavir, emtricitabina, efavirenz y BMS-2322623.

162
ASD

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula estructural:



en combinación con uno o más antivirales u otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. La composición de la reivindicación 17, en donde uno o mas agentes antivirales son seleccionados entre el grupo conformado por inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos e inhibidores de proteasa, y en donde los otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana son seleccionados entre el grupo conformado por hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto Yisum # 11607.

19. La composición de la reivindicación 18, en donde los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, dipivoxilo de adefovir, lobucavir, BCH-10652, emtricitabina, beta-L-FD4, DAPD, (-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano y lodenosina; los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por nevirapina, delavirdina, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil) metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbonato, (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona) y (+)-calanolida A y B; y los inhibidores de proteasa son seleccionados entre el grupo conformado por saquinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lasinavir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 y AG-1549.

20. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente antiviral es ritonavir.

21. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente antiviral es emtricitabina.

22. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente antiviral es efavirenz.

23. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente antiviral es BMS-2322623.

463

375.
SIN FECHA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 31259, realizado según el artículo 48 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 318-344
- . Ejemplos: folios 344-451
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 452-462
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 04.05.99, bajo el número 09/305226

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 23 de la presente solicitud, se refiere a derivados de piperidina o sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyos sustituyentes se revelan en la descripción y que son antagonistas de CCR5; dichos compuestos son útiles en el tratamiento de VIH, trasplante de órganos. Finalmente se revelan combinaciones de los compuestos de la presente solicitud con agentes antivirales para el tratamiento del VIH

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/495

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la Decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de claridad, de acuerdo con el art. 30 de la Decisión 486.

Evaluación de la unidad de invención

El Art. 25 de la decisión 486 dice *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención, contemplado en el art. 25 de la Decisión 486.

467

Es una invención

El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

Excepciones a la patentabilidad

El contenido de las reivindicaciones 1 a 23 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 04.05.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9805292	"Antagonistas muscarínicos"	12.02.98
2	WO 9806697	"Antagonistas de éter muscarínicos"	19.02.98
3	WO 9801425	"Piperidinas 1,4-disustituidas como agonistas muscarínicos"	15.01.98

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

Teniendo en cuenta la respuesta del solicitante, el nuevo capítulo reivindicatorio presentado y en cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 establece *"una invención se considerará nueva cuando no está comprendida dentro del estado de la técnica"*

Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron compuestos iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 23 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

464

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

El estado de la técnica revela compuestos con actividad antagonista CCR5, pero no los compuestos inhibidores de CCR5 de la presente solicitud que tienen una estructura diferente, los cuales constituyen una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en la materia respecto a esta clase de compuestos.

En conclusión, los compuestos de las reivindicaciones 1 a 23 de la presente solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo, según el art. 18 de la decisión 486.

Evaluación de la aplicación industrial

El art. 19 de la Decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido en la industria"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial, de acuerdo con el art. 19 de la Decisión 486.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **CONCEDER** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-23 (folios 452-462) de la presente solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO Número 1912	Jefe de la División Nuevas creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	--	-------------------------------------



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCION 34299

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28381

Rad. N° 00-31259

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 00031259 del día 02 de mayo del 2000, se solicitó conceder patente para la invención contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado observaciones.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 287 a 304 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 00031259 00000005 del 11 de octubre del 2005, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 452 a 462, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 23 contenidas en los folios 452 a 462, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

34299

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 34299

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28381

Rad. N° 00-31259

" DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO ANTAGONISTAS DE CCR5 "

Clasificación IPC: A 61 K 31/495.

Reivindicación(es): 1 a 23 **Folio(s):** 452 a 462.

Titular(es): SCHERING CORPORATION.

Domicilio(s): Kenilworth, New Jersey, Estados Unidos de América.

Inventor(es): Bahige M. Baroudy, Hubert B. Josien, Brian A. McKittrick, Bernard R. Neustadt, Elizabeth M. Smith, Jayaram R. Tagat, Mark A. Laughlin, Marc A. Labroli, John W. Clader, Stuart W. McCombie, Michael W. Miller, Anandan Palani, Ruu Steensma, Susan F. Vice y Eric Gilbert.

Prioridad N°: 09/305,226 **Fecha:** 04 de mayo de 1999 **País:** US.

Vigente desde: 02 de mayo del 2000 **Hasta:** 02 de mayo del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Schering Corporation., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 0034299

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28381

Rad. N° 00-31259

momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

21 DIC. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIR RUBIO ESCOBAR

Doctor

CARLOS OLARTE

Calle 100 N° 8 A – 37 Piso 10.

World Trade Center Torre A.

Bogotá, D.C.

RECEBIDO POR VICEPRESIDENTE DE
DE DECRETOS ADMINISTRATIVOS
1/00

202021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-31259

EDICTO No. 462

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 34299 de 21-DIC-2005. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO ANTAGONISTAS DE CCR5 "

Clasificación IPC: A 61 K 31/495.

Reivindicación(es): 1 a 23 **Folio(s):** 452 a 462.

Titular(es): SCHERING CORPORATION.

Domicilio(s): Kenilworth, New Jersey, Estados Unidos de América.

Inventor(es): Bahige M. Baroudy, Hubert B. Josien, Brian A. McKittrick, Bernard R. Neustadt, Elizabeth M. Smith, Jayaram R. Tagat, Mark A. Laughlin, Marc A. Labroli, John W. Clader, Stuart W. McCombie, Michael W. Miller, Anandan Palani, Ruu Steensma, Susan F. Vice y Eric Gilbert.

Prioridad N°: 09/305,226 **Fecha:** 04 de mayo de 1999 **País:** US.

Vigente desde: 02 de mayo del 2000 **Hasta:** 02 de mayo del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Schering Corporation., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al

momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

21 DIC. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIR RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 06-ENE-2006 cap Este edicto se desfija hoy 20-ENE-2006 a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 462