

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social MERCK & CO. INC una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de New Jersey, Estados Unidos de América.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Estados Unidos de América

Departamento o Estado New Jersey

Dirección P. O. Box 2000 Rahway, N. J. 07065-0907, Estados Unidos de América

Ciudad Rahway Teléfono 732 594 4720

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) James R. Tata; Kevin T. Chapman; Joseph Leslie Duffy; Nancy J. Kevin; Yuan Cheng; Thomas A. Rano Fengqi Zhang; Tracy Huening; Brian Anthony Kirk; Zhijian Lu; Subharekha Raghavan

Identificación _____

Dirección Todos los domicilios en:

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, Estados Unidos de América

Ciudad Rahway Teléfono 732 594 4720

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "GAMA-HIDROXI-2-(FLUOROALQUILAMINO-CARBONIL)-1-PIPERAZINOPENTANAMIDAS Y SUS USOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País US (32) Fecha 24-11-99 (31) No. Solicitud 60/167.478

US 20-01-00 60/177.053

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61K 31/18, 31/495

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos γ -Hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)-1-piperazinopentanamidas son inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores de la replicación del VIH. Estos compuestos son útiles en la prevención ó tratamiento de la infección por VIH y el tratamiento del SIDA, bien sea a manera de compuestos, de sales farmacéuticamente aceptables, ó de ingredientes de composiciones farmacéuticas, y ya sea en combinación ó no con otros antivirales, inmunomoduladores, antibióticos ó vacunas. También se describen en la presente invención métodos para el tratamiento del SIDA y métodos para prevenir ó tratar la infección por VIH. Estos compuestos son eficaces contra mutantes virales del VIH los cuales son resistentes a los inhibidores de la proteasa del VIH actualmente usados para el tratamiento del SIDA y la infección por VIH.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 11.276 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

22

REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
NIT : 800176089
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,523
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3101402	9,246,000.00

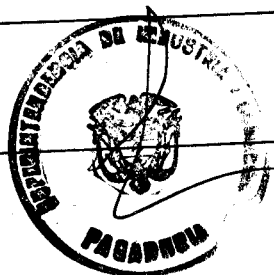
***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SDN: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

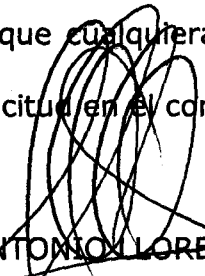
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.276. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en el contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

GAMA-HIDROXI-2-(FLUOROALQUILAMINO-CARBONIL)-1-PIPERAZINOPENTANAMIDAS Y SUS USOS

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos γ -Hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)-1-piperazinopentanamidas son inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores de la replicación del VIH. Estos compuestos son útiles en la prevención ó tratamiento de la infección por VIH y el tratamiento del SIDA, bien sea a manera de compuestos, de sales farmacéuticamente aceptables, ó de ingredientes de composiciones farmacéuticas, y ya sea en combinación ó no con otros antivirales, inmunomoduladores, antibióticos ó vacunas. También se describen en la presente invención métodos para el tratamiento del SIDA y métodos para prevenir ó tratar la infección por VIH. Estos compuestos son eficaces contra mutantes virales del VIH los cuales son resistentes a los inhibidores de la proteasa del VIH actualmente usados para el tratamiento del SIDA y la infección por VIH.

Merck & CO., Inc.
Caso: 20584Y

GAMA-HIDROXI-2-(FLUOROALQUILAMINO-CARBONIL)-1-PIPERAZINOPENTANAMIDAS Y SUS USOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos γ -hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)-1-piperazinopentanamida, a sus sales farmacéuticamente aceptables, su síntesis, y a su uso como inhibidores de la proteasa del VIH. Los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención ó tratamiento de la infección por VIH y para el tratamiento del SIDA.

A lo largo de este documento se hace referencias a diversas publicaciones con el fin de describir de manera más completa el estado de la técnica a la cual la presente invención pertenece. Para todos los propósitos, las citas de tales referencias tienen un carácter meramente ilustrativo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El retrovirus designado con el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico de tal enfermedad tan compleja la cual incluye la destrucción progresiva del sistema inmunológico (síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SIDA) y la degeneración del sistema nervioso central y periférico. Este virus se conoció previamente con el nombre de LAV, HTLV-III, ó ARV. Una característica común de la replicación de los retrovirus es el extenso proceso post-traducciona l de las poliproteínas precursoras a través de una proteasa codificada por el virus con lo cual se generan las proteínas virales maduras requeridas para el ensamble y funcionamiento del virus. La inhibición de este proceso impide la producción de virus normalmente infecciosos. Por ejemplo, Kohl et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci.* 1988, 85: 4686, demostró que la inactivación genética de la proteasa codificada por el VIH da como

resultado la producción de partículas de virus inmaduras, no infecciosas. Estos resultados indican que la inhibición de la proteasa del VIH representa un método viable para el tratamiento del SIDA y para la prevención ó tratamiento de la infección por VIH.

La secuenciación de los nucleótidos del VIH revela la presencia de un gen *pol* en un marco de lectura abierto [Ratner et al., *Nature* 1985, 313: 277]. La homología en la secuencia de aminoácidos proporciona evidencia de que la secuencia del *pol* codifica la transcriptasa reversa, una endonucleasa y una proteasa del VIH [Toh et al., *EMBO J.* 1985 4, 1267; Power et al., *Science* 1986, 231:1567; Pearl et al., *Nature* 1987, 329: 351].

Se encuentran en el momento varios inhibidores de la proteasa del VIH en uso clínico para el tratamiento del SIDA y la infección por VIH, entre los cuales se incluyen el indinavir (véase, Patente de los Estados Unidos No. 5413999), nelfinavir (Patente de los Estados Unidos No. 5484926), saquinavir (Patente de los Estados Unidos No. 5196438), y ritonavir (Patente de los Estados Unidos No. 5484801). Todos estos inhibidores de proteasa son inhibidores peptidoimitadores, competitivos de la proteasa viral los cuales impiden el clivaje (escisión) del precursor de las poliproteínas gag-*pol* del VIH. Se ha encontrado, por ejemplo, que el indinavir es altamente eficaz para reducir las cargas virales del VIH y para incrementar los recuentos de células CD4 en pacientes infectados con VIH, cuando se usan en combinación con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa. Véase, por ejemplo, Hammer et al., *New England J. Med* 1997, 337: 725-733 y Gulick et al., *New England J. Med.* 1997 337: 734-739.

Un problema sustancial y persistente en el tratamiento del SIDA ha sido la capacidad del virus del VIH de desarrollar resistencia a los agentes terapéuticos empleados para tratar la enfermedad. La resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH ha sido asociada con 25 ó más

88

sustituciones de aminoácidos tanto en la proteasa como en los sitios de clivaje. Muchas de estas variantes son resistentes a todos los inhibidores de proteasa del VIH actualmente en uso clínico. Véase Condra et al., Drug Resistance Updates 1998, 1:1-7; Condra et al., Nature 1995 374~569-571; Condra et al., J. Virol. 1996, 70: 8270-8276; Patrick et al., Antiviral Ther. 1996, Suppl. 1:17-18; y Tisdale et al., Antimicrob. Agents Chemoter. 1995 39, 1704-1710.

Los intentos orientados hacia contrarrestar el aspecto de la resistencia con base en la "terapia salvaje", consistente en el uso de altas dosis de múltiples inhibidores de la proteasa, han sido moderadamente exitosos debido al alto nivel de resistencia cruzada y a las toxicidades asociadas con estos inhibidores de proteasa. En consecuencia, queda la necesidad de contar con nuevos inhibidores de proteasa que tengan una eficacia mejorada contra las variantes virales.

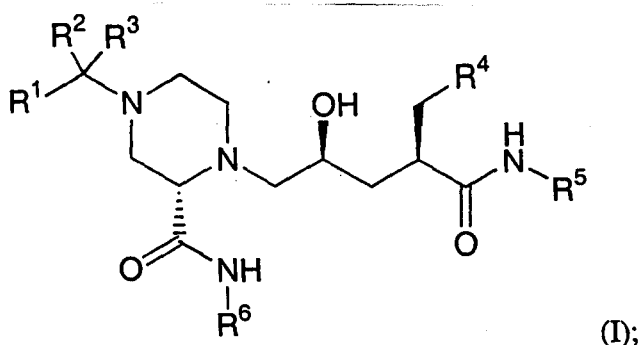
La presente invención se refiere a novedosos los cuales son mucho más potentes contra las cepas mutantes del VIH en comparación con los inhibidores de proteasa ya conocidos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un novedoso grupo de compuestos γ -hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)1-piperazino-pentanamida los cuales son potentes inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo las formas mutantes de éste que sean resistentes a los inhibidores de proteasa conocidos. Estos compuestos son útiles en la inhibición de la proteasa del VIH, en la prevención de infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH y en el tratamiento del SIDA y/o ARC, cuando se emplean a manera de compuestos ó de sales farmacéuticamente aceptables ó de hidratos (según sea apropiado), opcionalmente a manera de ingredientes de composiciones farmacéuticas, y opcionalmente en combinación con otros antivirales, anti-infecciosos, inmunomoduladores,

ya

antibióticos ó vacunas. Mas particularmente, la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I):



en donde

R^1 es alquil C_1-C_6 , alquenil C_2-C_6 , alquinil C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , aril, aril sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido; en donde

(i) cada uno de los sustituyentes en el aril sustituido son independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxí,
- (d) alquil C_1-C_6 ,
- (e) alquenil C_2-C_6 ,
- (f) alquinil C_2-C_6 ,
- (g) alquil C_1-C_6 fluorado,
- (h) alcoxi C_1-C_6 ,
- (i) alcoxi C_1-C_6 fluorado,
- (j) S-(alquil C_1-C_6),
- (k) heterociclo, ó

(l) heterociclo sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil C_1-C_6 , alquenil C_2-C_6 , alquinil C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 fluorado, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 fluorado, S-(alquil C_1-C_6), y NR^aR^b .

(ii) cada uno de los sustituyentes en el heteroaril sustituido son independientemente

170

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxí,
- (d) NR^aR^b ,
- (e) alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$,
- (f) alquénil $\text{C}_2\text{-C}_6$,
- (g) alquínil $\text{C}_2\text{-C}_6$,
- (h) alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado,
- (i) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$,
- (j) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado,
- (k) S-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$),
- (l) fenil
- (m) fenil sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquénil $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquínil $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, y S-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$),
- (l) heterociclo, ó
- (m) heterociclo sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquénil $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquínil $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, S-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$), NR^aR^b , y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, ó y S;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno ó alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$; ó R^2 y R^3 junto con el carbono al cual van ligados forman un cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$;

R^4 es alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$, aril, aril sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido; en donde cada uno de los sustituyentes en el aril sustituido son independientemente halógeno, hidroxí, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$,

1/1 =

alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, ó heteroaril; y cada de los sustituyentes en el heteroaril sustituido son independientemente halógeno, hidroxí, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, ó aril;

R⁵ es un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico ó heterocíclico sustituido, en donde cada uno de los sustituyentes en el carbocíclico sustituido ó en el heterocíclico sustituido son independientemente halógeno, hidroxí, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, ó alcoxi C₁-C₆;

R⁶ es alquil C₁-C₆ fluorado; y

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno ó alquil C₁-C₄; ó R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual van ligados forman un azacicloalquil cicloalquil C₃-C₆;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención y métodos para preparar dichas composiciones farmacéuticas. La presente invención incluye además métodos de tratamiento del SIDA, métodos de prevención de la infección por VIH, y métodos de tratamiento de la infección por VIH. La presente invención también incluye métodos para preparar compuestos de la presente invención y métodos para preparar intermediarios útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.

Estas y otras prácticas, aspectos y características de la presente invención se describirán a continuación en detalle ó serán evidentes al hacer la lectura de las siguientes especificaciones, ejemplos, y de las Reivindicaciones que se anexan al final del presente documento.

12²

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I) ya ilustrada. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores de la proteasa del VIH.

Una primera práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula (1), en donde

R^1 es alquil C_1-C_6 , alquenil C_2-C_6 , alquinil C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , aril, aril sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido; en donde

(i) cada uno de los sustituyentes en el aril sustituido son independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxí,
- (d) alquil C_1-C_6 ,
- (e) alquenil C_2-C_6 ,
- (f) alquinil C_2-C_6 ,
- (g) alquil C_1-C_6 fluorado,
- (h) alcoxi C_1-C_6 ,
- (i) heterociclo, ó
- (l) heterociclo sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil C_1-C_6 , alquenil C_2-C_6 , alquinil C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 fluorado, alcoxi C_1-C_6 , y NR^aR^b ;

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroaril sustituido es independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxí,
- (d) NR^aR^b ,

- (e) alquil C₁-C₆,
- (f) alquenil C₂-C₆,
- (g) alquinil C₂-C₆,
- (h) alquil C₁-C₆ fluorado,
- (i) alcoxi C₁-C₆,
- (j) fenil,
- (k) fenil sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxil, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado y alcoxi C₁-C₆,
- (l) heterociclo, ó
- (m) heterociclo sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxil, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

y todas las demás variables corresponden a lo originalmente definido en el presente documento;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una segunda práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R⁴ es alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₆, fenil, fenil sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido, en donde el heteroaril se selecciona entre piridil, pirazinil, pirimidinil, tiofenil, tiazolil, piridofuranil, pirimidofuranil, piridotienil, piridazotienil, piridooxazolil, piridazooxazolil, pirimidooxazolil, piridotiazolil, y piridazotiazolil; y en donde cada uno de los sustituyentes en el fenil sustituido ó en el heteroaril sustituido son independientemente halógeno, hidroxil, alquil C₁-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, ó alcoxi C₁-C₆;

y todas las demás variables tal como previamente se definieron;
ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una tercera práctica de la presente invención es un compuesto de
Fórmula (I), en donde

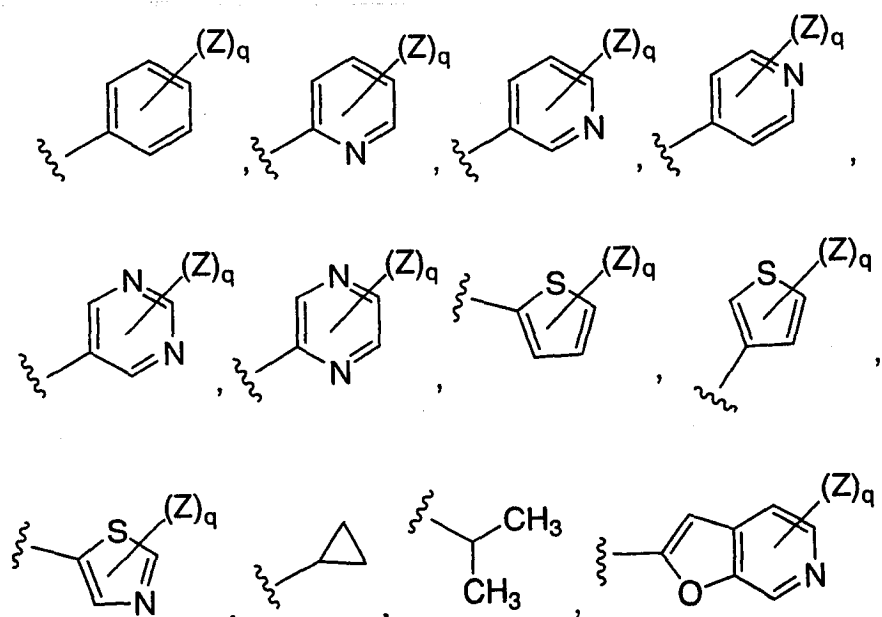
R^4 es alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , fenil, fenil sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido, en donde el heteroaril se selecciona entre piridil, pirazinil, pirimidinil, y tiofenil; y en donde cada uno de los sustituyentes en el fenil sustituido ó en el heteroaril sustituido son independientemente halógeno, hidroxil, alquil C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 fluorado, ó alcoxi C_1-C_6 ;

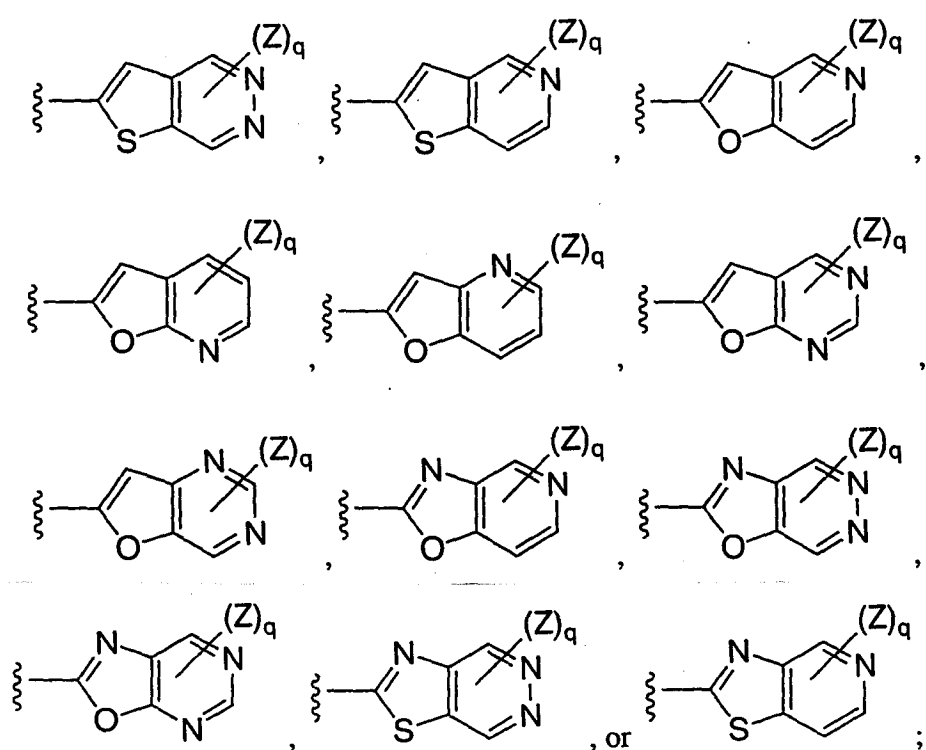
y todas las demás variables tal como previamente se definieron en la primera práctica;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una primera clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R^4 es





cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquil C₁-C₆,
ó alcoxi C₁-C₆; y

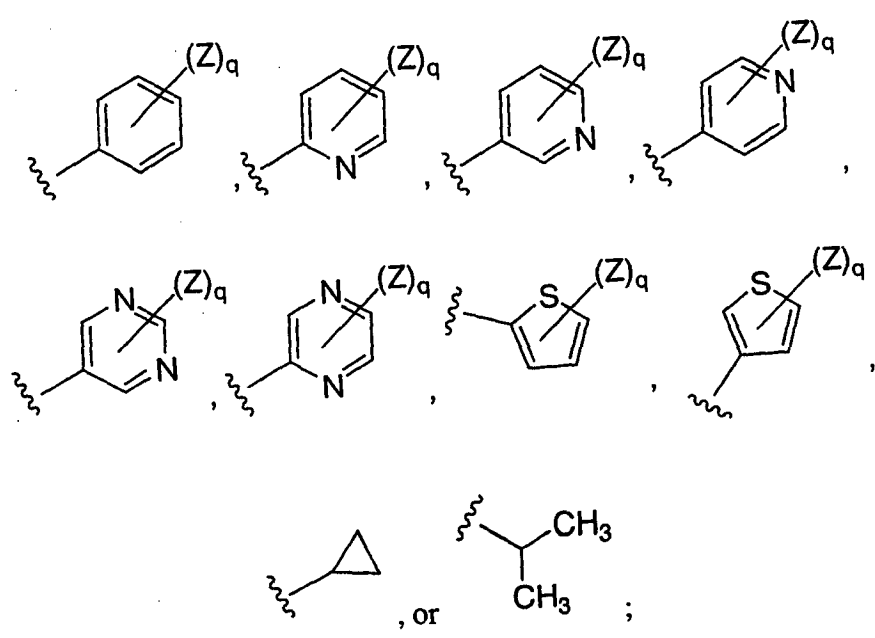
q es un número entero entre 0 y 2;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en la
segunda práctica;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

A segunda clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I),
en donde

R⁴ es



cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquil C₁-C₆,
ó alcoxí C₁-C₆;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en la
tercera práctica;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una cuarta práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula
(I), en donde

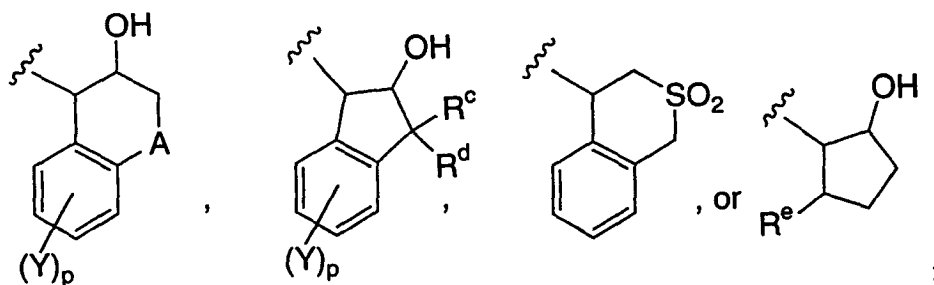
R⁵ es una anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico ó
heterocíclico sustituido, en donde el carbocíclico es ciclopentil, indanil,
ó tetralina, y el heterocíclico es el cromano, tiocromano, ó el
dioxoisotiocromano; en donde cada uno de los sustituyentes en el
carbocíclico sustituido ó en el heterocíclico sustituido son
independientemente halógeno, hidroxí, alquil C₁-C₆, alquil C₁-C₆
fluorado, ó alcoxí C₁-C₆;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en
cualquiera de las prácticas ó clases precedentes;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una tercera clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula
(I), en donde

R⁵ es



en donde

1219

A es CR^cR^d , O, ó S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquil C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 fluorado, ó alcoxí C_1-C_6 ;

R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno ó alquil C_1-C_4 , ó R^c y R^d junto con el carbono al cual van ligados forman un cicloalquil C_3-C_6 ;

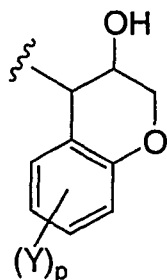
R^e es hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 fluorado, ó fenil; y

p es un número entero entre 0 y 2,

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en la cuarta práctica;

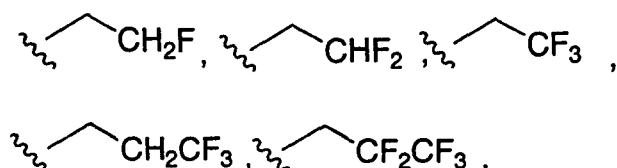
ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un aspecto preferido de la tercera clase de la presente invención, R^5 es

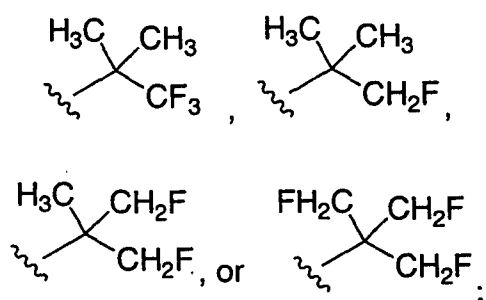


Una quinta práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula (1), en donde,

R^6 es



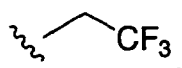
18 18



y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en cualquiera de las prácticas ó clases precedentes;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un aspecto preferido de la quinta práctica, R⁶ es



Una sexta práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula I), en donde

R¹ es alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₆, aril, aril sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido, en donde el heteroaril es (i) un anillo aromático de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S, y ó ó (ii) un sistema anular bicíclico de 8 a 10 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S, y O, en donde por lo menos uno de los anillos en el sistema bicíclico es un anillo aromático; en donde

(i) cada uno de los sustituyentes en el aril sustituido son independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxí,
- (d) alquil C₁-C₆,

1119

- (e) alquenil C₂-C₆,
- (f) alquinil C₂-C₆,
- (g) alquil C₁-C₆ fluorado,
- (h) alcoxi C₁-C₆
- (i) fluorado alcoxi C₁-C₆,
- (j) S-(alquil C₁-C₆),
- (k) heterociclo, ó
- (l) heterociclo sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxil, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquil C₁-C₆), y NR^aR^b;

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroaril sustituido es independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxil,
- (d) NR^aR^b,
- (e) alquil C₁-C₆,
- (f) alquenil C₂-C₆,
- (g) alquinil C₂-C₆,
- (h) alquil C₁-C₆ fluorado,
- (i) alcoxi C₁-C₆,
- (j) alcoxi C₁-C₆ fluorado,
- (k) S-(alquil C₁-C₆),
- (l) fenil,
- (m) fenil sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxil, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, y S-(alquil C₁-C₆),
- (n) heterociclo, ó

(m) heterociclo sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquil C₁-C₆), NR^aR^b, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, ó y S;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en cualquiera de las prácticas ó clases precedentes;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una séptima práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R¹ es alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₆, aril, aril sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido, en donde el heteroaril es (i) un anillo aromático de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S, y ó ó (ii) un sistema anular bicíclico de 8 a 10 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S, y O, en donde por lo menos uno de los anillos en el sistema bicíclico es un anillo aromático; en donde

(i) cada uno de los sustituyentes en el aril sustituido es independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxí,
- (d) alquil C₁-C₆,
- (e) alquenil C₂-C₆,
- (f) alquinil C₂-C₆,
- (g) alquil C₁-C₆ fluorado,

242

- (h) C₁-C₆ alcoxi,
- (i) heterociclo, ó
- (j) heterociclo sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroaril sustituido es independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxí,
- (d) NR^aR^b,
- (e) alquil C₁-C₆,
- (f) alquenil C₂-C₆,
- (g) alquinil C₂-C₆,
- (h) alquil C₁-C₆ fluorado,
- (i) alcoxi C₁-C₆,
- (j) fenil,
- (k) fenil sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, y alcoxi C₁-C₆
- (l) heterociclo, ó
- (m) heterociclo sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en cualquiera de las prácticas ó clases precedentes;
ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

22

Una cuarta clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R^1 es alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_1-C_6 , fenil, fenil sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido, en donde el heteroaril es piridil, metilendioxfenil, furanil, benzofuranil, benzotiofuranil, benzoxazolil, benzotiazolil, azabenzotiazolil, azabenzoxazolil, azabenzofuranil, azabenzotiofuranil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, triazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, indazolil, pirrolil, pirazolil, tiofenil, ó tienotiofenil; y en donde

(i) cada uno de los sustituyentes en el fenil sustituido son independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxil,
- (d) alquil C_1-C_4 ,
- (e) alquil C_1-C_4 fluorado,
- (f) alcoxi C_1-C_4 ,
- (g) C_1-C_4 alcoxi fluorado,
- (h) S-(alquil C_1-C_4),
- (i) heterociclo el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, ó y S, ó
- (j) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros tal como previamente se definió en (i) sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxil, alquil C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 fluorado, alcoxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 fluorado, S-(alquil C_1-C_4) y NR^aR^b ; y

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroaril sustituido es independientemente

- (a) halógeno,

43g
27

- (b) ciano,
- (c) hidroxí,
- (d) NR^aR^b , si y solamente el heteroaril es el piridil,
- (e) alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$,
- (f) alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado,
- (g) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$,
- (h) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado,
- (i) S-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$),
- (j) fenil,
- (k) fenil sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluorado alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, y S-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$),
- (l) heterociclo el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, ó y S;
- (m) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros tal como previamente se definió en (i) sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, S-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$), NR^aR^b , halógeno, ciano, hidroxí, NR^aR^b , si y solamente si el heteroaril es piridil, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, S-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$), tiazolil, oxazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, pirrolil, furanil, tienil, isoxazolil, e isotiazolil;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en la sexta práctica;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una quinta clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

25/4/25

R^1 es alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_1-C_6 , fenil, fenil sustituido, heteroaril, ó heteroaril sustituido, en donde el heteroaril es piridil, metilendioxfenil, furanil, benzofuranil, benzotiofuranil, benzoxazolil, benzotiazolil, azabenzotiazolil, azabenzoxazolil, azabenzofuranil, azabenzotiofuranil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, triazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, indazolil, pirrolil, pirazolil, tiofenil, ó tienotiofenil; y en donde

(i) cada uno de los sustituyentes en el fenil sustituido son independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxil,
- (d) alquil C_1-C_4 ,
- (e) alquil C_1-C_4 fluorado,
- (f) alcoxi C_1-C_4 ,
- (g) heterociclo el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, ó y S, ó
- (h) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros tal como previamente se definió en (g) sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxil, alquil C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 fluorado, alcoxi C_1-C_4 y NR^aR^b ; y

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroaril sustituido es independientemente

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) hidroxil,
- (d) NR^aR^b , si y solamente el heteroaril es el piridil,

2/5

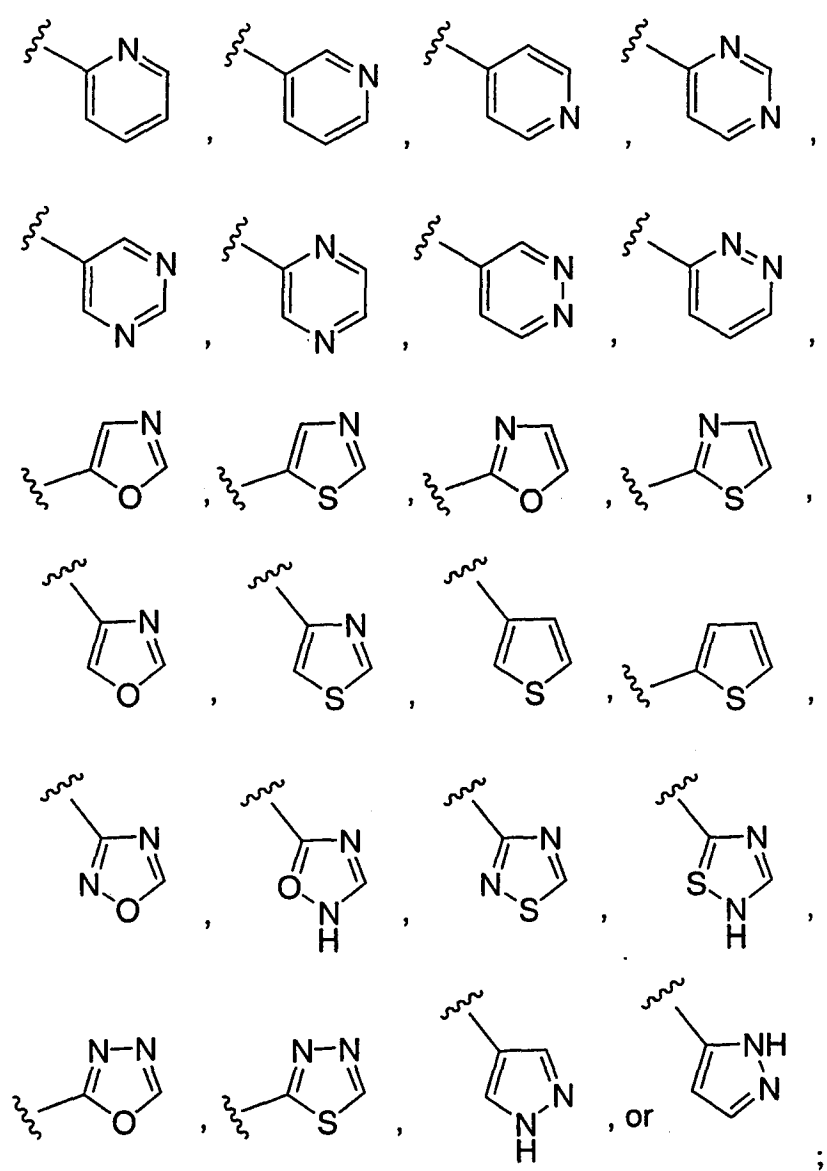
- (e) alquil C₁-C₄,
- (f) alquil C₁-C₄ fluorado,
- (g) alcoxi C₁-C₄,
- (h) fenil,
- (i) fenil sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxil, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, fluorado alcoxi C₁-C₄, y S-(alquil C₁-C₄),
- (j) heterociclo el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, ó y S;
- (k) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros tal como previamente se definió en (i) sustituido con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxil, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, y NR^aR^b;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en la séptima práctica;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un aspecto preferido de la cuarta clase, el heterociclo en (i)(i) y en (ii)(i) son cada uno independientemente

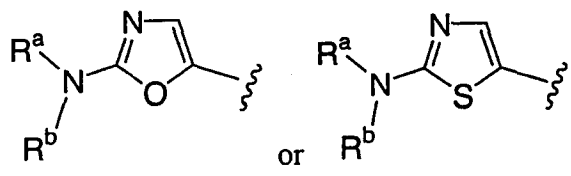
2/26



y en donde

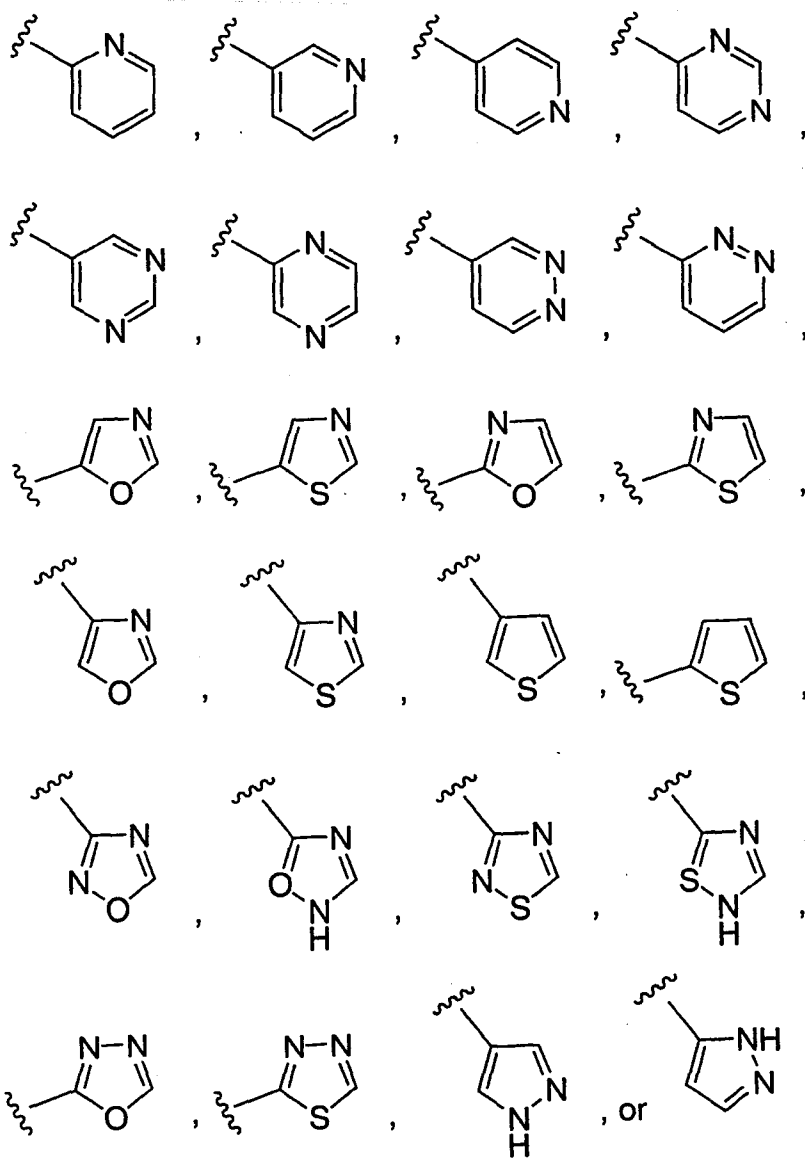
el heterociclo sustituido en (i)(j) es un heterociclo como el definido anteriormente con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, y S-(alquil C₁-C₄); y

el heterociclo sustituido en (ii)(m) es un heterociclo como el definido anteriormente con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxil, ciano, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquil C₁-C₄), NR^aR^b, tiazolil, oxazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, pirrolil, isoxazolil, e isotiazolil; ó es



2/25

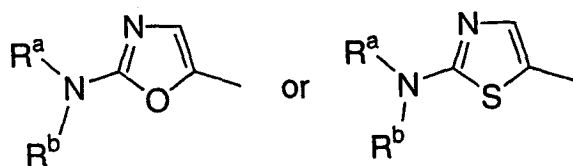
En un aspecto preferido de la quinta clase, el heterociclo en (i)(g) y en (ii)(j) son cada uno independientemente



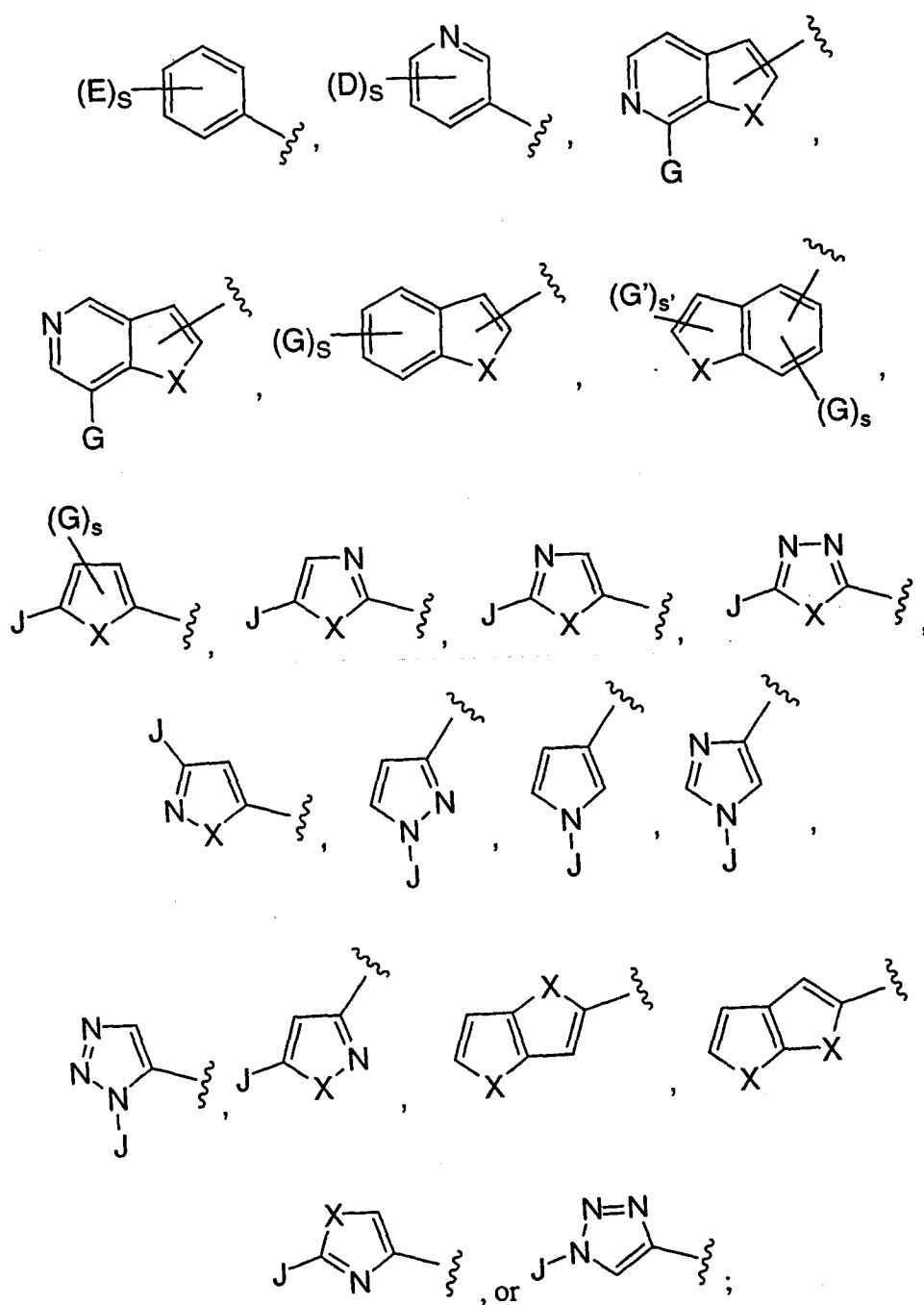
y en donde

el heterociclo sustituido en (i)(h) es un heterociclo como el definido anteriormente con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, y alcoxi C₁-C₄; y

el heterociclo sustituido en (ii)(k) es heterociclo como el definido anteriormente con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, y alcoxi C₁-C₄; ó es



Una octava práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R¹ es

cada D es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, NR^aR^b, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-

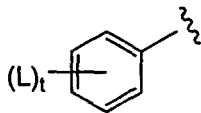
2/12

C₄), fenil, fenil sustituido, heterociclo, ó heterociclo sustituido; en donde el fenil sustituido es fenil con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, alquil C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄; y en donde el heterociclo sustituido es un heterociclo con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, alquil C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, y S-(alquil C₁-C₄);

cada E es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, heterociclo, ó heterociclo sustituido;

G y G' son cada uno independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, y alcoxi C₁-C₄;

J es



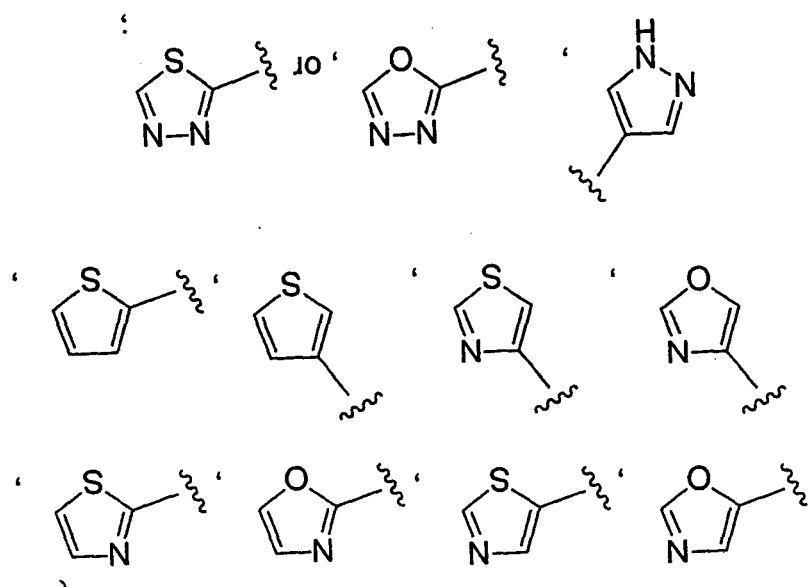
, heterociclo, ó heterociclo sustituido;

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, ó alcoxi C₁-C₄;

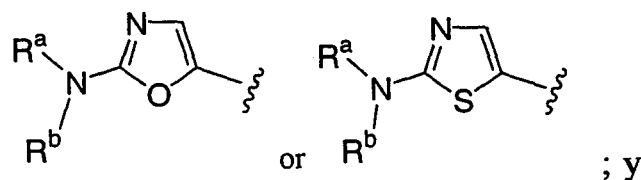
X es ó ó S;

el heterociclo en cada D, E y J es independientemente

figs 23 las dos primeras series



el heterociclo sustituido en cada E y J es independientemente un heterociclo como el definido anteriormente con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquil C₁-C₄), NR^aR^b, tiazolil, oxazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, pirrolil, isoxazolil, e isotiazolil; ó es



s, s', y t son cada uno independientemente números enteros entre 0 y 2;

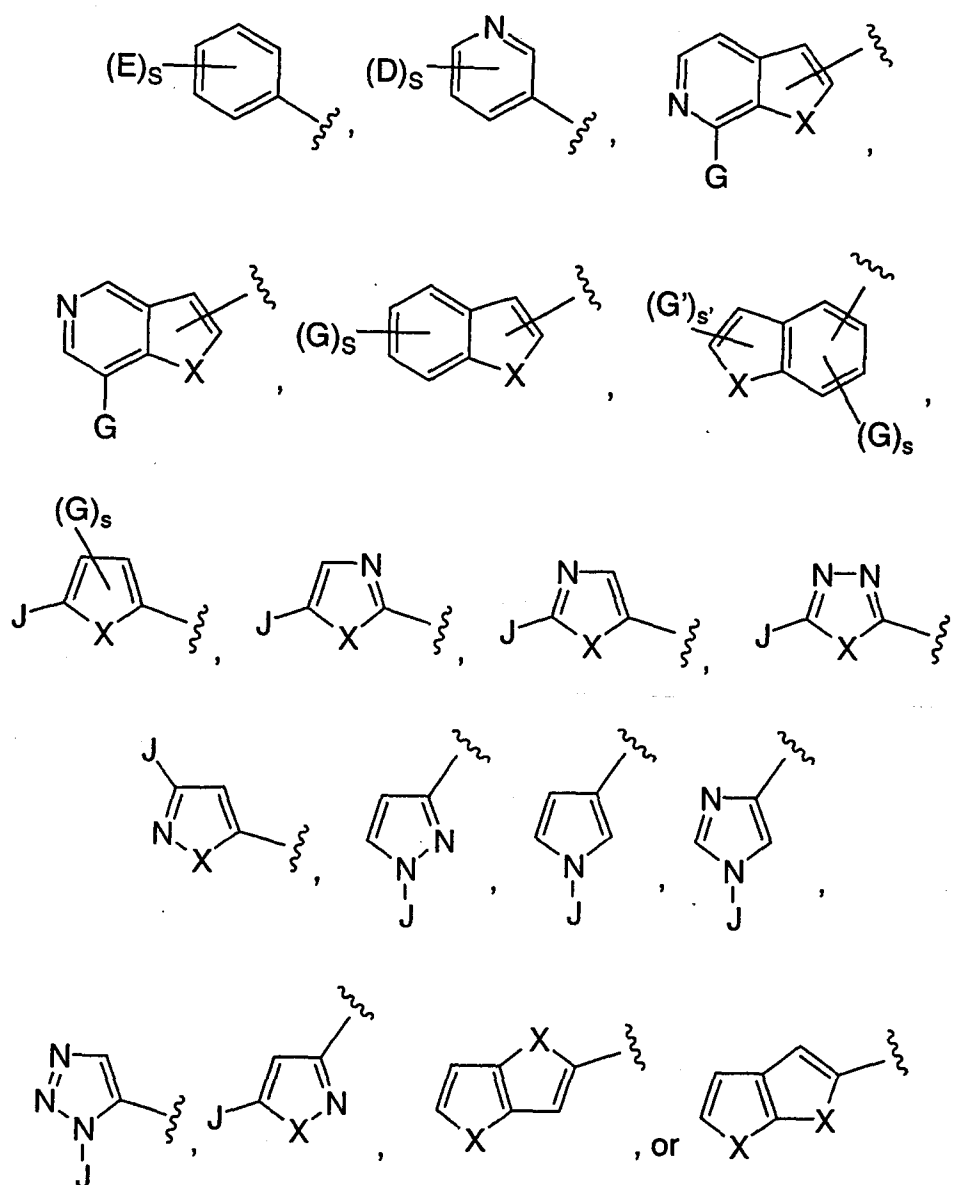
y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en cualquiera de las prácticas ó clases precedentes;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una novena práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R¹ es

4131



cada D es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenil, fenil sustituido, heterociclo, ó heterociclo sustituido; en donde el fenil sustituido es un fenil con uno ó más subsituentos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; y en donde el heterociclo sustituido es un heterociclo con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

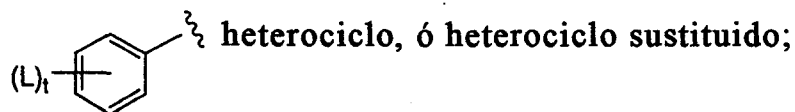
cada E es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterociclo, ó heterociclo sustituido;

G y G' son cada uno independientemente seleccionado entre hidrógeno,

316³²

halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, y alcoxi C₁-C₄;

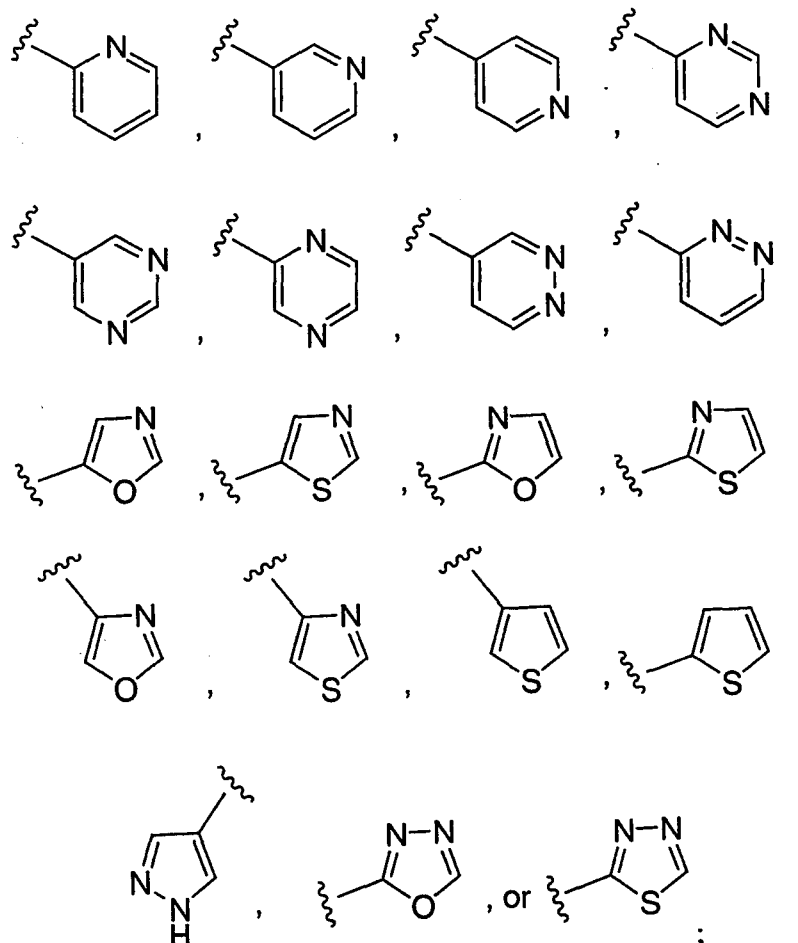
J es



cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, ó alcoxi C₁-C₄;

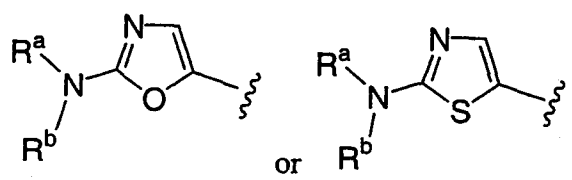
X es ó ó S;

el heterociclo en cada de D, E y J es independientemente



el heterociclo sustituido en cada uno de E y J es independientemente un heterociclo como el definido anteriormente con uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, alquil C₁-C₄ fluorado y alcoxi C₁-C₄; ó es

3/33



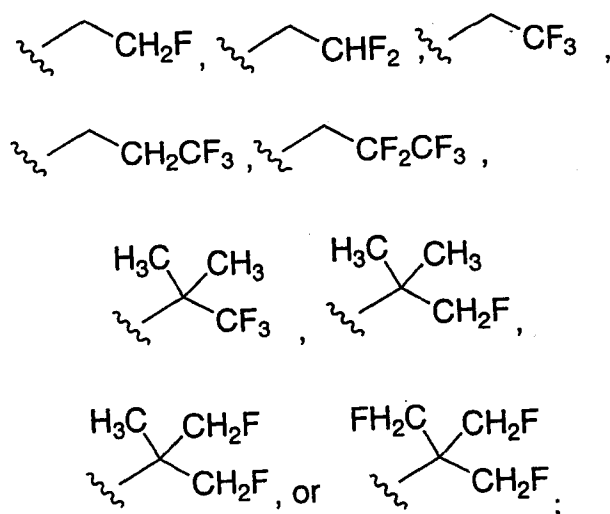
s, s', y t son cada uno independientemente números enteros entre 0 y 2;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en cualquiera de las prácticas ó clases precedentes;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una sexta clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R⁶ es

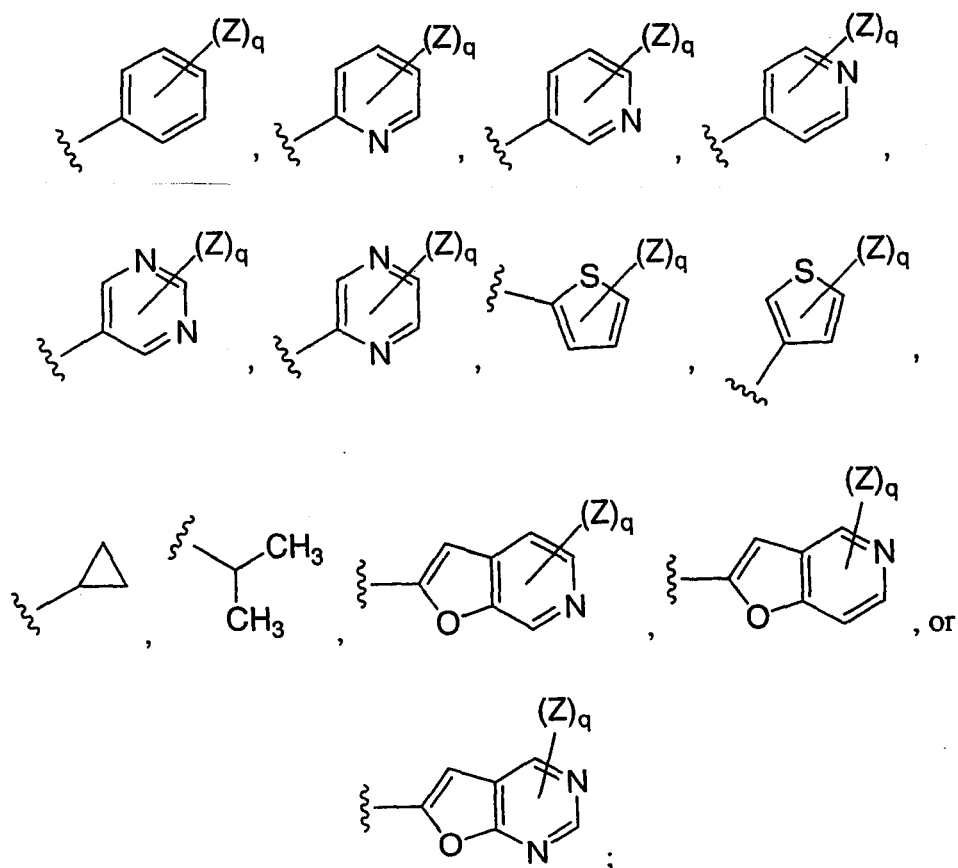


y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en la octava ó la novena prácticas.

Una séptima clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R⁴ es

3/43



cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquil C₁-C₆,
ó alcoxi C₁-C₆;

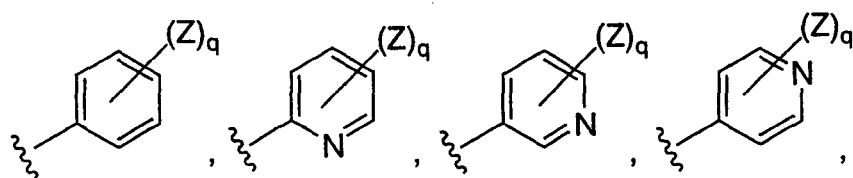
q es un número entero entre 0 y 2;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en la
sexta clase;

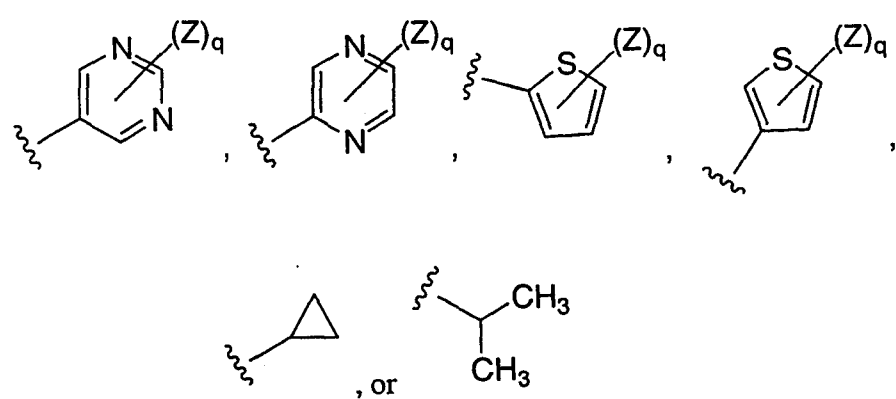
ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Una octava clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula
(I), en donde

R⁴ es



3535



en donde

cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquil C₁-C₆,
ó alcoxi C₁-C₆;

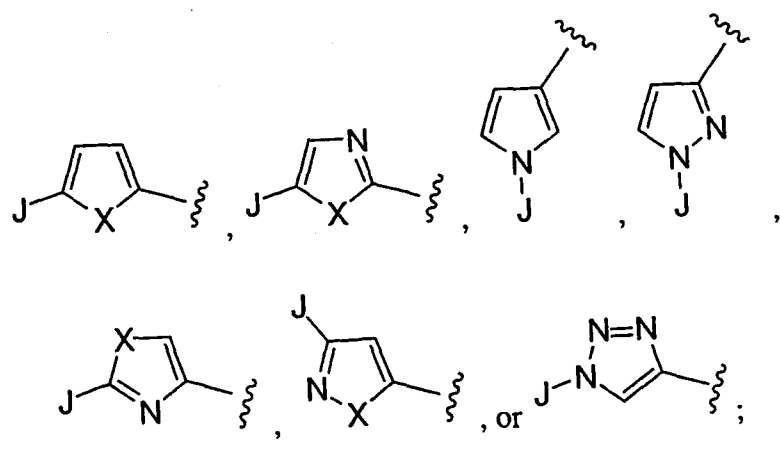
q es un número entero entre 0 y 2;

y todas las demás variables son tal como previamente se definieron en la
sexta clase;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

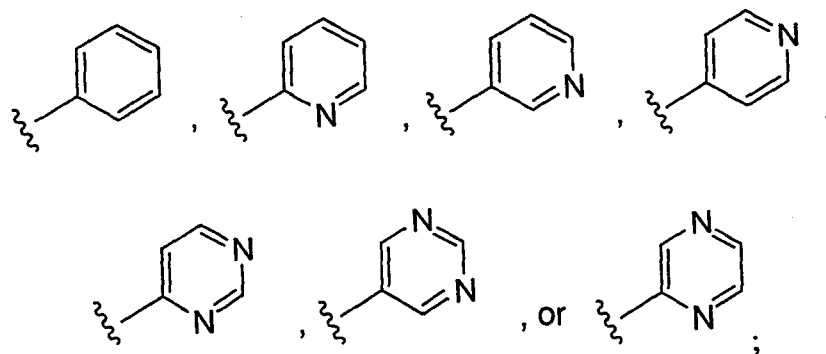
Una novena clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula
(I), en donde

R¹ es

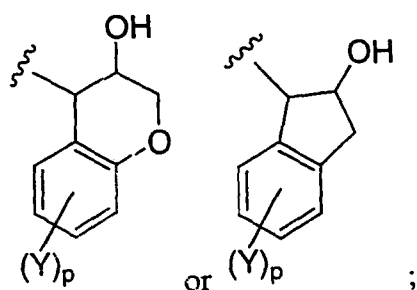


R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno ó alquil C_1-C_4 ; ó R^2 y R^3 junto con el carbono al cual van ligados forman un cicloalquil C_3-C_6 ;

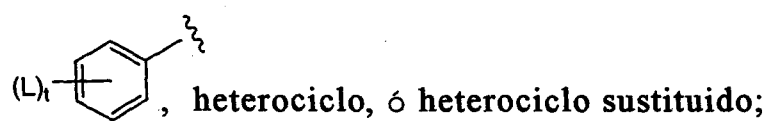
R^4 es



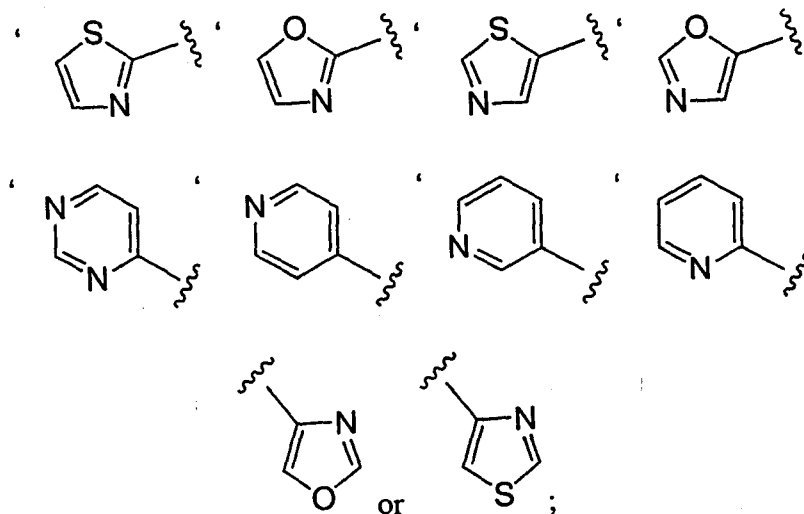
R^5 es



J es



el heterociclo es



el heterociclo sustituido es un heterociclo como el definido anteriormente que tiene uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, alquil C₁-C₄ fluorado, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, tiazolil, y oxazolil;

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, ó alcoxi C₁-C₄;

X es ó ó S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquil C₁-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, ó alcoxi C₁-C₄;

p es un número entero entre 0 y 2; y

t es un número entero entre 0 y 2;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un aspecto preferido de la novena clase, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno ó metil;

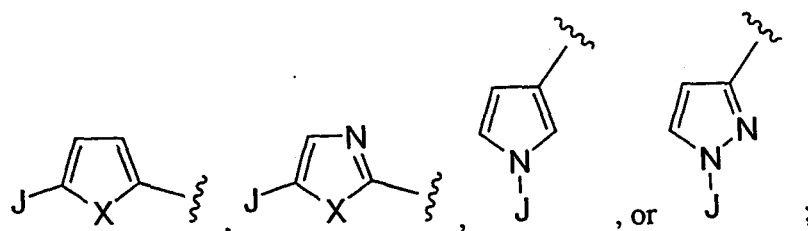
cada L es independientemente hidrógeno, cloro, ó flúor;

cada Y es independientemente hidrógeno, cloro, ó flúor; y

cada uno de los sustituyentes en el heterociclo sustituido son independientemente cloro, flúor, metoxi, etoxi, -OCF₃, -OCHF₂, metil, etil, n-propil, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, y tiazolil.

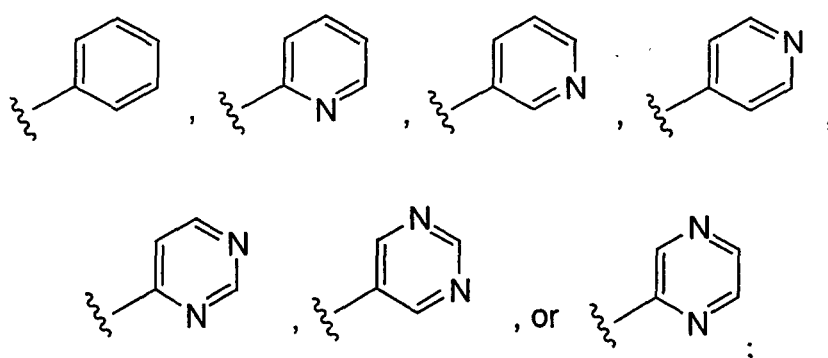
Una décima clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R^1 es

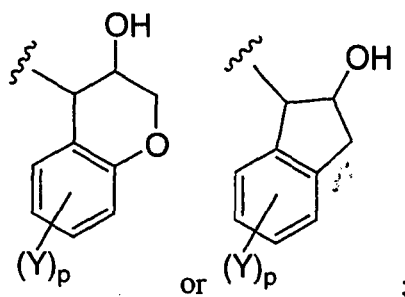


R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno ó alquil C_1-C_4 ; ó R^2 y R^3 junto con el carbono al cual van ligados forman un cicloalquil C_3-C_6 ;

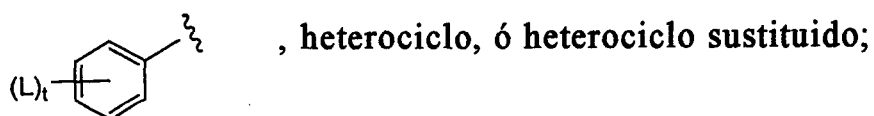
R^4 es



R^5 es

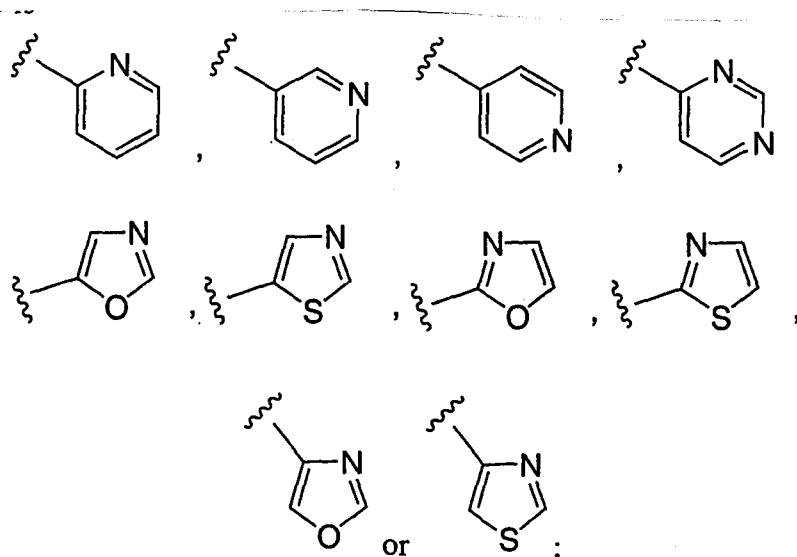


J es



3/4/25

el heterociclo es



el heterociclo sustituido es un heterociclo como el definido anteriormente que tiene uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alcoxi C_1-C_4 ;

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado, ó alcoxi C_1-C_4 ;

X es O ó S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, ó alcoxi C_1-C_4 ;

p es un número entero entre 0 y 2; y

t es un número entero entre 0 y 2;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un aspecto preferido de la décima clase, R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno ó metilo;

430

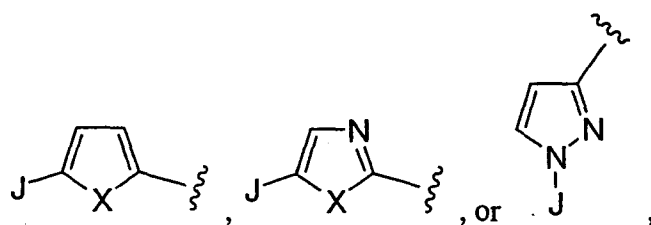
cada L es independientemente hidrógeno, cloro, ó flúor;

cada Y es independientemente hidrógeno, cloro, ó flúor; y

cada uno de los sustituyentes en heterociclo sustituido es independientemente cloro, flúor, ó metoxi.

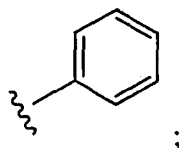
Una undécima clase de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde

R¹ es

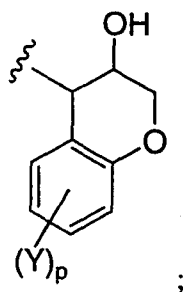


R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno ó alquil C₁-C₄; ó R² y R³ junto con el carbono al cual van ligados forman un cicloalquil C₃-C₆;

R⁴ es

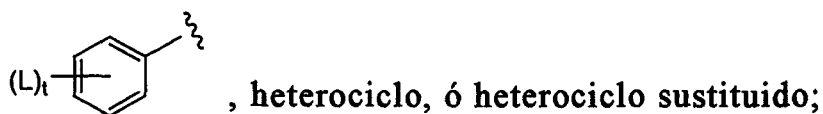


R⁵ es

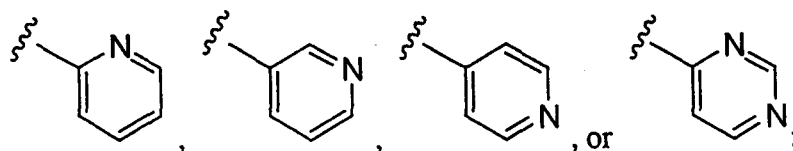


R⁶ es CF₃;

J es



el heterociclo es



el heterociclo sustituido es un heterociclo como el definido anteriormente que tiene uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, alquil C₁-C₄ fluorado, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, tiazolil, y oxazolil;

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, ó alcoxi C₁-C₄;

X es O ó S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquil C₁-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, ó alcoxi C₁-C₄; y

p es un número entero entre 0 y 2;

t es un número entero entre 0 y 2;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un aspecto preferido de la undécima clase, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno ó metil;

cada L es independientemente hidrógeno, cloro, ó flúor;

4/52

cada Y es independientemente hidrógeno, cloro, ó flúor; y

cada uno de los sustituyentes en el heterociclo sustituido son independientemente cloro, flúor, metoxi, etoxi, -OCF₃, -OCHF₂, metil, etil, n-propil, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, y tiazolil.

Entre los ejemplos representativos de compuestos de la presente invención se encuentran aquellos compuestos seleccionados del grupo conformado por:

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-2-[[2-fluoroetil)amino]carbonil]-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzofuran-4-il)-2-[[[2-fluoro-1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazino-pentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-2-[[[1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,3,3,3-

pentafluoropropil)amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazino-
pentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-2-
[[2-fluoro-1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-4-(1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-
metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-4-(1-
furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-
trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-2-[[2-
fluoroetil)amino]carbonil]-4-[1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -
hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-4-(1-
furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[3,3,3-
trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-4-(1-
furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-
pentafluoropropil)amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazino-
pentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-
1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-
amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -
hidroxi- α -(fenilmetil)-4-([[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-
trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -

4444

hidroxi- α -(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-metil-7-metoxi-4-benzofuranil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(7-metoxi-4-benzofuranil)metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[(1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)- N -((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazino-pentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2furanil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazino-pentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzopiranilmetil)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[2.3-*b*]tien-2-ilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(2,6-difluorofenil)metil]-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[2.3-*b*]tien-2-ilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-([[5-(2-tienil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-metil-2-tienil)-2-furanil]metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil]metil]- α -(4-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-(4-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-etil)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -

4/7^a

hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(7-clorobenzofuran-2-il)metil]- N -((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-*c*]-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -4-[[5-(2-oxazolil)-3-piridinil]metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(4-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-furanil]metil]- N -((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(4-cloro-5-fenil-2-furanil)metil]-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil)metil]-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-[[5-(2-etil-4-piridinil)-2-furanil]metil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-oxazolil)-2-furanil]metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[1-(4-piridinil)-1*H*-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[1-(3-piridinil)-1*H*-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(4-piridazinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[3-metil-5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-pirazinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-piridinil]metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-tienil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-tienil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(4-pirimidinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(7-clorofuro[3.2-*c*]piridin-2-il)metil]-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2 trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-[1-metil-1-[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(5-pirimidinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(2-pirazinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]- α -(2-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-pirimidinil)-2-furanil]metil]- α -(5-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -

5/4

hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]- α -(3-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil]metil]- α -(5-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*, 2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinilmetil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-*N*-((1*S*, 2*R*))-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(4-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -

SP₅²

hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-triazol-4-il)etil]- α -(3-fenilmetil)-2-
[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -
hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-triazol-4-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-
[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(4*S*-3,4-dihidro-1*H*-2,2-dioxobenzotiopiránil)- γ -hidroxi- α -
(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-
trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(4*S*-3,4-dihidro-1*H*-2,2-dioxobenzotiopiránil)- γ -hidroxi- α -
(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-
amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -
hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -
(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Otros compuestos preferidos de la invención son los seleccionados del
grupo conformado por:

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -
hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -
(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-

[5-(5-metil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-
[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-
[5-(5-hidroxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -
(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-[5-(difluorometoxi)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-
metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -
hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-[5-(difluorometil)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-
metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -
hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-
[5-(2-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-
[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazina-pentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-
[5-(3-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-
[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-
[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-
[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -
hidroxi-4-[1-[5-(5-etoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -
(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-

piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-etil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-propil-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[4-metil-5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-metil-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-[5-(metiltio)-3-piridinil]-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-dimetilamino-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -

(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[3-(5-metoxi-3-piridinil)-5-isoxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(5-metoxi-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(5-cloro-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-metoxi-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-cloro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -

Sf 56

hidroxi-4-[1-[1-(5-fluoro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -
(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -
hidroxi-4-[1-[1-(3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-
2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-fenil-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-
3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -
hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-
dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-2-ilmetil)-
 γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-
3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-2-
ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-
dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-3-ilmetil)-
 γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-
3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-3-
ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-
piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-

SA 57

[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil)- α -(furo[2.3-d]pirimidin-6-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Un aspecto preferido de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo conformado por

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(4-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoksi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-fluoro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazino-pentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2.3-*c*]piridin-3-

ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[$(2,2,2$ -trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -[($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2 H -1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(furo[2.3- c]pirimidin-6-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[$(2,2,2$ -trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Entre otras prácticas de la presente invención se incluyen las siguientes:

- (a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.
- (b) Una composición farmacéutica preparada mediante combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.
- (c) La composición farmacéutica de (a), en donde la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo conformado por agentes antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, y agentes anti-infecciosos.
- (d) La composición farmacéutica de (a), en donde la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente antiviral seleccionado del grupo conformado por inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa del VIH y inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa del VIH.
- (e) La composición farmacéutica de (d), la cual comprende

adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor adicional de la proteasa del VIH.

(g) La composición farmacéutica de (a), en donde la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente antiviral el cual es un antagonista de los receptores CCR5.

(h) La composición farmacéutica de (a), en donde la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente antiviral el cual es un Inhibidor de la integrasa del VIH.

(i) La composición farmacéutica de (a), la cual comprende adicionalmente un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa (e.g., indinavir ó ritonavir ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste) en una cantidad eficaz para mejorar la farmacocinética del compuesto.

(k) Un método para inhibir proteasa del VIH en un individuo en necesidad de éste que comprende la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

(k) Un método para prevenir ó tratar la infección por VIH en un individuo en necesidad de esto, método que comprende la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

(I) Un método de tratamiento del SIDA en un individuo en necesidad de éste que comprende la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

(m) El método de (j) ó (k) ó (I), en donde el compuesto de Fórmula (I) se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del

grupo conformado por agentes antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, y agentes anti-infecciosos.

(n) El método de (j) ó (k) ó (l), en donde el compuesto de Fórmula (I) se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente antiviral seleccionado del grupo conformado por inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa del VIH e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa del VIH.

(o) El método de (j) ó (k) ó (l), en donde el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa en una cantidad eficaz para mejorar la farmacocinética del compuesto.

(p) Un método para inhibir proteasa del VIH en un individuo en necesidad de éste que comprende la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones mencionadas en (a) a (i).

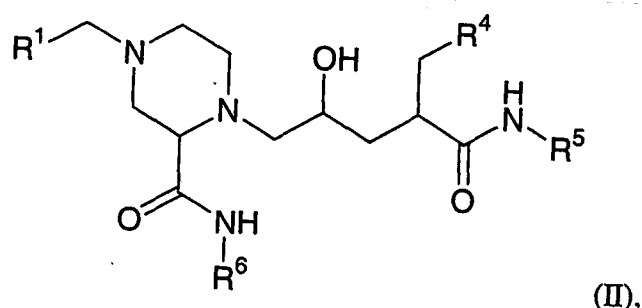
(q) Un método para prevenir ó tratar la infección por VIH en un individuo en necesidad de éste que comprende la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones mencionadas en (a) a (i).

(r) Un método de tratamiento del SIDA en un individuo en necesidad de éste que comprende la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones mencionadas en (a) a (i).

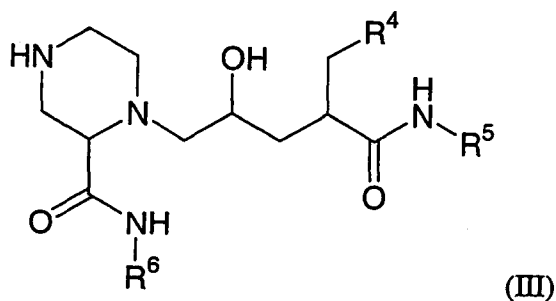
Otras prácticas adicionales de la invención son las composiciones farmacéuticas y métodos mencionados en (a)-(r), en donde el compuesto empleado es un compuesto acorde con una las prácticas, clases, ó sub-clases de compuestos descritas anteriormente.

6/26

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de de Fórmula (II):



método que comprende la reacción de una piperazina de Fórmula (III):



con un aldehído de Fórmula $R^1\text{-CHO}$ en presencia de un agente reductor; en donde R^1 , R^4 , R^5 y R^6 corresponden a lo previamente definido en la Fórmula (I) ó tal como previamente se definió en cualquiera de las prácticas, clases ó aspectos de ésta. Entre los agente reductores apropiados se incluyen el cianoborohidruro de sodio, el triacetoxiborohidruro de sodio, hidrógeno más un catalizador de hidrogenación (e.g., un catalizador del grupo de metales de transición tales como Ni, Pt ó Pd, ó un compuesto a base de éstos - tal como un haluro, hidróxido, o un óxido), zinc con HCl, borohidruro de sodio, pentacarbonilo de hierro con KOH alcohólico, y un selenofenol (FSeH).

La reacción típicamente se realiza en un solvente, el cual puede ser cualquier sustancia inorgánica ó orgánica que pueda disolver, dispersar, y/o suspender los reactantes y que sea químicamente inerte bajo las condiciones de reacción empleadas. Entre los solventes apropiados se incluyen los nitrilos C2-C4 (e.g., acetonitrilo y propionitrilo), N,N-di-

alquil C₁-C₆ amidas terciarias de ácidos alquilcarboxílicos C₁-C₆ (e.g., DMF y N,N-dimetilacetamida), amidas terciarias C₅-C₆ cíclicas (e.g., N-metilpirrolidona), ésteres, éteres y di-éteres alifáticos C₂-C₆, (e.g., etil éter, MTBE y dimetoxietano), cíclico éteres y di-éteres C₄-C₆ (e.g., THF y dioxano), y combinaciones de dos ó más de los anteriores. En una práctica, el solvente es una N,N-di-alquil C₁-C₄ amida terciaria de un ácido alquilcarboxílico C₁-C₄. En otra práctica, el solvente es DMF, N,N-dimetilacetamida, ó N-metilpirrolidona.

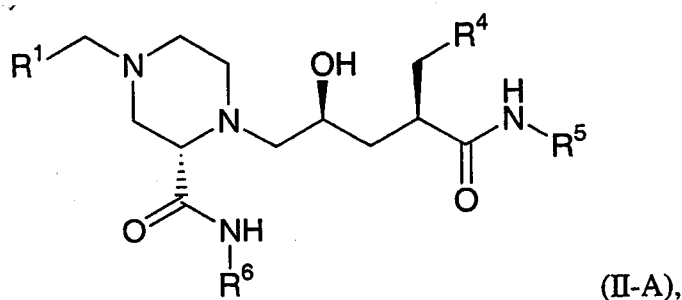
La temperatura de reacción se encuentra apropiadamente en un rango desde -20 hasta aprox. 100⁰C, y típicamente en a rango de -10 a 80⁰C. En una práctica, la temperatura se encuentra en un rango de 0 a 50⁰C (e.g., desde aprox. 0 hasta aprox. 30⁰C).

Las cantidades relativas de reactantes y reactivos típicamente se seleccionan para maximizar la conversión del Compuesto III y producir el Compuesto II. En consecuencia, típicamente se emplea por lo menos aprox. un equivalente de aldehído por equivalente de Compuesto III. En una práctica, el aldehído se emplea en una cantidad en el rango entre aprox. 1 – aprox. 5 equivalentes (e.g., desde aprox. 1 hasta aprox. 1.5 equivalentes) por equivalente de Compuesto II. El agente reductor es típicamente también empleado en una cantidad de por lo menos un equivalente por equivalente de Compuesto III. En una práctica, un número igual de equivalentes de agente reductor y de aldehído se emplean en la reacción.

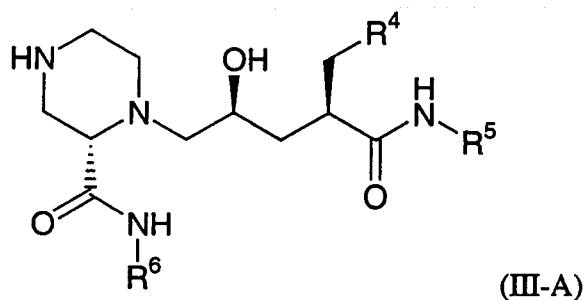
En un procedimiento típico, el Compuesto III y el aldehído se disuelven en el solvente a una temperatura relativamente baja (e.g., por debajo de aprox. 5⁰C), a lo cual sigue la adición del agente reductor, después de lo cual la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reacción (e.g., desde aprox. 20 hasta aprox. 25⁰C) y se mantienen a dicha temperatura hasta que la reacción se termine, según se determine por un método de monitoreo standard del progreso de la reacción (e.g., HPLC). El

Compuesto II puede luego recuperarse a partir de la mezcla de reacción usando los procedimientos convencionales tales como la filtración y el lavado del precipitado. Pueden lograrse rendimientos de por lo menos aprox. 70% mediante este proceso.

Una práctica de este proceso es un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (II-A):

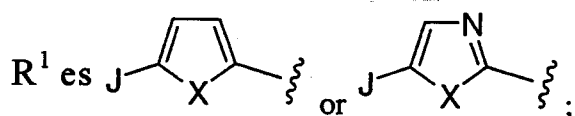


proceso que comprende la reacción de una piperazina de Fórmula (III-A):

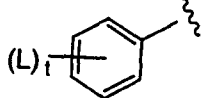


con un aldehído de Fórmula $R^1\text{-CHO}$ en presencia de un agente reductor; en donde R^1 , R^4 , R^5 y R^6 corresponden a lo previamente definido para la Fórmula (I) ó tal como previamente se definió en cualquiera de las prácticas, clases ó aspectos de ésta.

Otra práctica de este proceso es un proceso como el mencionado en el párrafo anterior, en donde:



65g

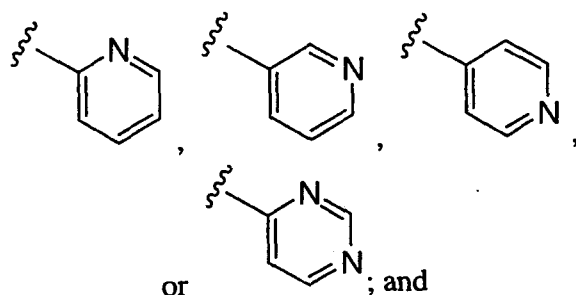
en donde X es O ó S, y J es ,

heterociclo, ó heterociclo sustituido; en donde

t es un número entero entre cero a 2;

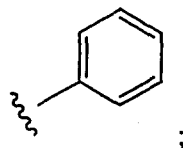
cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄ fluorado, ó alcoxi C₁-C₄;

el heterociclo es

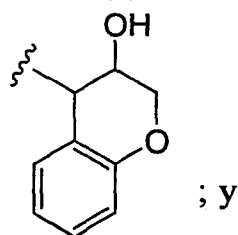


el heterociclo sustituido es un heterociclo como el definido anteriormente que tiene uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, alquil C₁-C₄ fluorado, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, tiazolil, y oxazolil;

R⁴ es



R⁵ es



Tal como se usa en el presente documento, el término "alquil C₁-C₆" se refiere a un grupo alquil de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y se selecciona entre los isómeros hexil, pentil, n-, iso-, sec- y t-butil, n- e isopropil, etil y metil. "Alquil C₁-C₄" se refiere a un grupo alquil de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y se selecciona entre n-, iso-, sec- y t-butil, n- e isopropil, etil y metil.

El término "alquenil C₂-C₆" se refiere a un grupo alquenil de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y se selecciona entre los isómeros hexil alquenil y pentil alquenil, 1-, 2- y 3-butenil, 1- y 2-isobutenil, 1- y 2-propenil, y etenil. "alquenil C₂-C₄" posee una definición análoga.

El término "alquinil C₂-C₆" se refiere a un grupo alquinil de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y se selecciona entre los isómeros hexil alquinil y pentil alquinil, 1-, 2- y 3-butilil, 1- y 2-propinil, y etinil. "alquinil C₂-C₄" tiene una definición análoga.

El término "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo -O-alquil en donde el alquil es alquil C₁-6 como los definidos anteriormente. "alcoxi C₁-C₄" tiene un significado análogo; i.e., es un grupo alcoxi seleccionado entre metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, y sec-butoxi. Similarmente, "C₁-C₃ alcoxi" se selecciona entre metoxi, etoxi, n-propoxi, y isopropoxi.

El término "cicloalquil C₃-C₆" se refiere a un anillo cíclico seleccionado entre ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, y ciclohexil. "cicloalquil C₃-C₅" tiene un significado análogo.

El término "azacicloalquil C₃-C₆" se refiere a un grupo monocíclico saturado que consta de un nitrógeno y de 3 a 6 átomos de carbono,

seleccionado entre azetidín (i.e., azaciclobutí), pirrolidín (azaciclopentí), piperidín (azaciclohexí), y hexahidroazepín (azacicloheptí). "azacicloalquil C₃-C₅" tiene un significado análogo.

El término "halógeno" (el cual puede alternativamente referirse como "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (alternativamente, fluoro, cloro, bromo, y iodo).

El término "alquil C₁-C₆ fluorado" (el cual puede alternativamente llamarse "fluoroalquil C₁-C₆") se refiere a un grupo alquil C₁-C₆ como los definidos anteriormente con uno ó más sustituyentes flúor. El término "alquil C₁-C₄ fluorado" tiene un significado análogo. Entre los ejemplos representativos de fluoroalquilos apropiados se incluyen las series (CH₂)₀₋₃CF₃ (i.e., trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoro-n-propil, etc.), 1-fluoroetil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 3,3,3-trifluoroisopropil, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil, y perfluorohexil.

El término "alcoxi C₁-C₆ fluorado" (el cual puede alternativamente denominarse "fluoroalcoxi C₁-C₆") se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₆ como los definidos anteriormente en donde la porción alquil tiene uno ó más sustituyentes flúor. Los términos "alcoxi C₁-C₄ fluorado" y "alcoxi alquil C₁-C₃ fluorado" tienen significados análogos. Entre los ejemplos representativos se incluyen las series O(CH₂)₀₋₃CF₃ (i.e., trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoro-n-propoxi, etc.), 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxi, etc.

El término "carbocíclico" (el cual puede alternativamente referirse como "carbociclo") se refiere a un anillo monocíclico saturado ó insaturado conformado por 5 - 7 átomos de carbono ó un anillo bicíclico saturado ó insaturado 7 - 10 átomos de carbono. Se entiende que uno o los anillos del bicíclico pueden ser saturados ó insaturados. Entre los lo ejemplos de carbocíclicos se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil,

cicloheptenil, fenil, naftil, tetrahidronaftil (tetralina), indenil, e indanil.

El término "aril" se refiere a un sistema anular aromático mono- y policarbocíclico, en donde los anillos carbocíclicos en el sistema poli-anillo puede ir fusionados o unidos entre sí vía un solo átomo de carbono del anillo. Entre los grupos aril apropiados se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, fenil, naftil, y bifenilenil.

El término "aril sustituido" se refiere a un grupo aril como los definidos anteriormente que tiene uno ó más sustituyentes independientemente seleccionado entre ciano, halo, hidroxil, alquil C_1-C_6 , alquenil C_2-C_6 , alquinil C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 fluorado, alcoxi C_1-C_6 fluorado, heterociclo, heterociclo sustituido, y similares.

El término "heterocíclico" (el cual puede alternativamente referirse como "heterociclo") se refiere a (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado de 4 a 8-miembros, conformado por átomos de carbono y uno ó más heteroátomos seleccionados entre N, O y S ó (ii) un sistema anular bicíclico de 7 a 10 miembros, ya sea que el anillo sea saturado ó insaturado, conformado por átomos de carbono y uno ó más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y en donde los heteroátomos nitrógeno y azufres en (i) ó (ii) van opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno va opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede ir ligado a cualquier heteroátomo ó átomo de carbono, con la condición de que las uniones den como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos representativos de grupos heterocíclico son: azetidil, piperidinil, piperazinil, azepinil, pirrolil, indazolil, pirrolidinil, pirazolil, pirazolidinil, imidazolil, imidazolidinil, imidazolinil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, oxazolil, oxazolidinil, triazolil, isoxazolil, isoxazolidinil, morfolinil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, quinoxazolinil, isotiazolidinil, metilenedioxifenil, quinolinil, isoquinolinil, benzimidazolil, tiadazolil, benzopirasil, benzotiazolil, benzoazolil, furil, tetrahidrofuril, benzofuranil, benzotiofuranil,

azabenzofuranil, benzotiazolil, azabenzotiazolil, azabenzoxazolil, tetrahidropiranyl, tiofenil (alternativamente referido aquí como "tienil"), tienotiofenil, benzotiofenil, y oxadiazolil.

El término "heterocíclico sustituido" (alternativamente "heterociclo sustituido") se refiere a un grupo heterocíclico como el definido anteriormente que tiene uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre ciano, halo, hidroxil, amino, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)amino, azacicloalquil C₃-C₆, alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, aril (e.g., fenil), y similares.

El término "heteroaril" se refiere a un grupo heterocíclico como los definidos anteriormente, en donde el anillo monocíclico (i) es un anillo aromático y en el sistema anular bicíclico (ii) por lo menos un anillo es un anillo aromático. En un aspecto, heteroaril se refiere a (i) un anillo aromático de 5 ó 6 miembros conformado por átomos de carbono y 1- 3 heteroátomos seleccionados entre N, S, y O ó (ii) un sistema anular bicíclico de 8-10 miembros conformado por átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos seleccionados entre N, S, y O, en donde por lo menos uno de los anillos en el sistema bicíclico es un anillo aromático.

El término "heteroaril sustituido" se refiere a un grupo heteroaril como los definidos anteriormente que tienen uno ó más sustituyentes independientemente seleccionados entre ciano, halo, hidroxil, amino, alquilamino C₁-C₄, (di-(alquil C₁-C₄)amino, azacicloalquil C₃-C₆, C₁-C₆ alquil, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, aril (e.g., fenil), aril sustituido, heterociclo, y heterociclo sustituido.

El término "sustituido" incluye la mono- y poli-sustitución por parte de un sustituyente dado en el grado en que la múltiple sustitución o sustitución única sea químicamente permitida y de cómo resultado un

7/28

compuesto químicamente estable.

El símbolo "~~~" al frente de un enlace abierto en la Fórmula estructural de un grupo indica el punto de ligamiento del grupo al resto de la molécula.

Cuando se presente más de una vez una variable o un término en un constituyente ó en las Fórmulas antes descritas (e.g., la Fórmula (I)), su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en otra ocurrencia. Así, por ejemplo, si R^2 y R^3 en la Fórmula (I) son ambos "alquil C_1-C_4 ", R^2 y R^3 pueden representar los mismos o diferentes grupos alquilo abarcados por el término. Como otro ejemplo, en una práctica de la Fórmula (I) en la cual R^1 y R^4 son ambos heteroaril, R^1 y R^4 puede ser grupos heteroaril iguales ó diferentes.

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten solamente en el grado en que tales combinaciones den como resultado compuestos estables.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas útiles para inhibir la proteasa del VIH, composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención, y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas útiles para la prevención o el tratamiento de la infección por VIH, ó para el tratamiento del SIDA ó ARC, quedan también abarcadas dentro de la presente invención, como también los métodos para inhibir la proteasa del VIH, y un método para prevenir ó tratar la infección por VIH, ó para tratar el SIDA ó ARC. Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente útil para el tratamiento de la infección por VIH y/o SIDA (alternativamente referido como agente de tratamiento VIH/SIDA) seleccionado entre:

- (1) un agente antiviral contra VIH /SIDA

21
71

- (2) un agente anti-infeccioso, y
- (3) un inmunomodulador.

La presente invención también incluye el uso de un compuesto de la presente invención a manera de un medicamento para (a) inhibir la proteasa del VIH, (b) prevención o el tratamiento de la infección por VIH, ó (c) tratamiento del SIDA ó ARC. La presente invención incluye además el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para (a) inhibir la proteasa del VIH, (b) prevención o el tratamiento de la infección por VIH, ó (c) tratamiento del SIDA ó ARC.

La presente invención también incluye el uso de cualquiera de los compuestos inhibidores de la proteasa del VIH acordes con la presente invención en combinación con uno ó más agentes de tratamiento del VIH/SIDA seleccionados entre un agente antiviral VIH/SIDA, un agente anti-infeccioso, y un inmunomodulador para su uso a manera de un medicamento para: (a) inhibir la proteasa del VIH, (b) prevención o el tratamiento de la infección por VIH, ó (c) tratamiento del SIDA ó ARC, en donde dicho medicamento comprende una cantidad eficaz del compuesto inhibidor de la proteasa del VIH y una cantidad eficaz de uno ó más agentes de tratamiento.

La presente invención incluye además el uso de cualquier de los compuestos inhibidores de la proteasa del VIH acordes con la presente invención en combinación con uno ó más agentes del tratamiento del VIH/SIDA seleccionados entre un agente antiviral VIH/SIDA, un agente anti-infeccioso, y un inmunomodulador para la manufactura de un medicamento para (a) inhibir la proteasa del VIH, (b) prevención o el tratamiento de la infección por VIH, ó (c) tratamiento del SIDA ó ARC, en donde dicho medicamento comprende una cantidad eficaz del compuesto inhibidor de la proteasa del VIH y una cantidad eficaz de uno ó más agente de tratamiento.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros

7/22

asimétricos y pueden presentarse, excepto cuando se especifique lo contrario, a manera de mezclas de estereoisómeros ó a manera de diastereómeros ó enantiómeros individuales, de todas las formas isoméricas se encuentran abarcadas dentro de la presente invención.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es útil para la inhibición de la proteasa del VIH, la prevención ó tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para el tratamiento de condiciones patológicas consecuentes con ésta tales como el SIDA. El tratamiento del SIDA ó la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH se encuentra definido, como aquél tratamiento utilizado para un amplio rango de estados de infección por VIH: SIDA, ARC (complejo asociado con el SIDA), tanto sintomático, como asintomático y ante una exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la infección por VIH después de que se sospeche una exposición previa al VIH, como por ejemplo, transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazos accidentales con agujas, ó exposición a la sangre del paciente durante cirugías. Los compuestos de la invención pueden también usarse como terapia "rescate", v.g., aquellos compuestos que pueden utilizarse para tratar la infección por VIH, SIDA, ó ARC en sujetos VIH-positivos cuya carga viral logra niveles indetectables a través de las terapias convencionales que emplean inhibidores de la proteasa conocidos, y que luego sufren recidivas debido a la aparición de mutantes del VIH resistentes a los inhibidores conocidos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de tamizaje de compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para el aislamiento de mutantes enzimáticos, los cuales son herramientas de tamizaje excelentes para la mayor parte de los compuestos antivirales de gran potencia. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para

7/3/97

establecer o determinar el sitio del ligamiento de otros antivirales a la proteasa del VIH, e.g., por inhibición competitiva.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son productos comerciales que pueden ser vendidos para estos propósitos.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula estructural (I) para preparar una composición farmacéutica útil para inhibir la proteasa del VIH y, útil en el tratamiento del SIDA ó ARC.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a todas aquellas sales aceptables del compuesto de Fórmula (I) (en la forma de productos solubles o dispersibles en agua ó en aceite) y entre estas se incluyen las sales convencionales, no tóxicas de amonio cuaternario, las cuales son formadas, e.g., a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Entre los ejemplos de sales obtenidas por adición de ácidos se incluyen: acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrato, calcio edetato, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal amonio, dclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsenilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tannato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoclato, yoduro, tosilato, isetionato, yoduro, lactato, pamoato, valerato, y similares. Entre las sales por adición de bases se incluyen las sales de amonio, las sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio y potasio, las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y magnesio, las sales

7A₂

formadas con bases orgánicas tales como etilendiamina, N-metil-glutamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, colina, N-bencilfenetil-amina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximatil)aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, y dicitclohexilamina, y las sales formadas con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, etc.. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como alquilhaluros de cadena corta, tales como metil, etil, propil, y butil cloruros, bromuros, y yoduros; los dialquilsulfatos tales como dimetil, dietil, dipropil, dibutil, y diamil sulfatos; los haluros de cadena larga tales como los decil, lauril, miristil y estearil cloruros, bromuros, y yoduros; y los aralquilhaluros tales como bencil y fenetil bromuros y otros. La sal puede utilizarse a manera de una forma de dosificación con el fin de modificar las características de solubilidad ó de hidrólisis de los compuestos ó pueden usarse en formulaciones de precursores de drogas o en forma de formulaciones de liberación sostenida.

Por otra parte, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables, e.g. acetato, maleato, pivaloiloximatil, y similares, y aquellos ésteres conocidos en este campo de la industria para modificar las características de solubilidad ó hidrólisis.

Para estos propósitos, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por las vías oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales ó por técnicas de infusión), por spray de inhalación, ó por vía rectal, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos portadores, auxiliares de formulación convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

El término "administración" y las variantes de éste (e.g., "la administración" de un compuesto) con referencia a un compuesto de la invención significan el suministros del compuesto ó de un precursor de

75

droga de éste a un individuo en necesidad de tratamiento. Cuando un compuesto de la invención ó un precursor de éste se suministra en combinación con uno ó más agentes activos diferentes (e.g., antivirales contra el SIDA), el término "administración" y sus variantes abarca tanto el suministro secuencial como concurrente del compuesto ó de su precursor y de otros agentes.

Por lo tanto, en concordancia con la presente invención, se proporciona además un método de tratamiento y una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección por VIH y SIDA. El tratamiento involucra la administración a un individuo en necesidad de tal tratamiento de una composición farmacéutica que comprende un vehículo portador farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, con el término "composición" se pretende definir un producto que comprende los ingredientes especificados, en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa ó indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas..

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el portador, diluyente ó excipiente deberá ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y que no causan efectos nocivos al individuo que reciba dicha formulación.

El término "individuo," (alternativamente referido en el presente documento como "paciente"), se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, con mayor preferencia un humana, objeto de tratamiento, observación ó experimento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en el

presente documento se refiere a la cantidad de compuesto activo ó de agente farmacéutico que produce la respuesta biológica medicinal en un tejido, sistema, animal ó humano que esté siendo observado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional de la salud, respuesta que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad objeto de tratamiento.

Estas composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en la forma de suspensiones o tabletas de administración oral, sprays nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, a manera de suspensiones acuosas u oleosas ó de supositorios.

Cuando se administra oralmente a manera de una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica, y pueden contener celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico ó alginato de sodio a manera de agentes suspensores, metilcelulosa como un mejorador de la viscosidad, y agentes edulcorantes/saborizantes conocidos en este campo. En la forma de tableta de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, diluentes, desintegrantes, y lubricantes conocido en este campo.

Cuando se administran a través de aerosoles nasales ó por inhalación, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica y pueden prepararse a manera de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros preservativos apropiados, promotores de la absorción que mejoran la biodisponibilidad, compuestos fluorocarbonados, y/o otros agentes solubilizantes ó dispersantes conocidos en este campo.

Las soluciones ó suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas, usando diluentes o solventes no tóxicos,

7A
28

parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer ó solución de cloruro de sodio isotónica, ó agentes dispersantes, humectantes y suspensores apropiados, tales como aceites estériles, blandos, y fijos, incluyendo mono ó diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo el ácido oléico.

Cuando se diseñan para administración rectal en forma de supositorios, estas composiciones pueden prepararse mediante la mezcla de la droga con un excipiente no irritante apropiado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal liberando así la droga.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral a humanos en un rango de dosificación de 0.01-1000 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un rango de dosificación preferido es el definido entre 0.1-200 mg/kg de peso corporal suministrados por vía oral en dosis divididas. Otro rango de dosificación preferido es 0.5-100 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Para efectos de la administración oral, las composiciones preferiblemente se suministran en la forma de tabletas que contienen entre 1-1000 mg de compuesto activo, particularmente 1,5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 mg de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación. Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de la dosificación para un paciente en particular, puede variar y dependerá de una variedad de factores entre los que se incluyen el compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica, y la duración de la acción del compuesto, la edad, peso corporal, estado general de la salud del paciente, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, rata de excreción, combinación de otras drogas, la severidad de la condición en particular, y el huésped sometido a tratamiento.

La presente invención también se refiere a combinaciones de compuestos

784

inhibidores de la proteasa del VIH con uno ó más agentes útiles en el tratamiento de la infección por VIH y/o SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse eficazmente, ya sea durante los períodos de pre-exposición y/o post-exposición en combinación con cantidades eficaces de antivirales contra VIH/SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, ó vacunas, tales como los que aparecen en la Tabla 1:

TABLA 1- ANTIVIRALES VIH/SIDA , INMUNOMODULADORES, ANTI-INFECCIOSOS, y OTROS TRATAMIENTOS

ANTIVIRALES

Nombre de la Droga	Fabricante	Indicación
Amprenavir 141 W94 GW 141 Abacavir GW 1592 1592U89	Glaxo Welcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa) Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa reversa)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439 AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, ARC
Adefovir dipivoxil	Gilead Sciences	Infección por VIH
AL-721	Ethingen (Los Angeles, CA)	RC, PGL, VIH positivo, SIDA

2/8
79

Alfa Interferon	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH, en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stanford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el pH del interferón alfa aberrante lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas con el SIDA
BMS-232623 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner Lambert	Infección por VIH
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH Retinitis CMV
Inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis CMV
Cytovene Ganciclovir	Syntex	CMV con amenaza de pérdida de la visión retinitis CMV periférica
Delaviridine	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA ARC (inhibidor de proteasa)
Sulfato de Dextrano	Ueno Fine Chem. (Ind. Ltd (Osaka Japón)	SIDA, ARC, VIH Infección por VIH asintomática
ddC (Didesoxicitidina)	Hoffman-La Roche	VIH, SIDA, ARC; Infección VIH positiva asintomática

70
80

ddI	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Efavirenz ((-)-6-cloro-4-(S)- ciclopropiletinil- 4(S)-trifluorometil- 1,4-dihidro-2H-3,1- benzoxazin-2-ona	DuPont /SUSTIVA®, Merck (STOCRIN®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la TR no nucleosídico)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC	Emory University	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa reversa)
GS 840	Gilead Science	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa reversa)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa)
Hypericin	VIMRx Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón Beta Recombinante humano	Tritón Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC)
Compuesto A	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ISIS	ISIS Pharmaceutical	retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas con VIH

7/1/8

Lamiduvina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa reversa) también usada con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers/Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA
Nevirapine	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Infección por VIH
Peptide T Octapide Sequence	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Trisodium Phosphonoformato	Astra Pharm. Products, Inc.	retinitis por CMV, Infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA, ARC
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir (ABT-538)	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC, (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Stavudina; d4T Dideshidrodesoxi- timidina	Bristol-Myers /Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	infecciones genitales por HSV & CMV
Virazol Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	HIV positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi en combinación con otras terapias (inhibidor de la transcriptasa reversa)

8/2/98

ABT-378; Lopinavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
ABT-378/r; Combinación de lopinavir + ritonavir; Kaletra	Abbott	
JE147/AG1776	Agouron	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
T-20	Trimeris	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
T-1249	Trimeris	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la fusión)
BMS 232633	Bristol-Myers /Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
PRO 542	Progenics	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor del ligamiento)
PRO 140	Progenics	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de los co-receptores CCR5)
TAK-779	Takeda	Infección por VIH, SIDA, ARC (antagonista de los receptores CCR5 inyectable)
DPC 681 & DPC 684	DuPont	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidores de la proteasa)
DPC 961 & DPC 083	DuPont	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleosídicos)
<u>INMUNOMODULADORES</u>		
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimine	Pharmacia Upjohn	SIDA en estado avanzado
Acemanan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,748	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp. PLC	Infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con las células CD4+

Gamma Interferon	Genentech	ARC, en combinación con el TNF (Factor de Necrosis Tumoral)
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos Granulocitarios	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos Granulocitarios	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos Granulocitarios	Schering Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante de las Partículas Nucleares del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleukina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleukina-2	Hoffman-La Roche Immunex	SIDA, ARC, VIH , en combinación con AZT
IL-2 Interleukina-2 (aldeslukin)	Chiron	SIDA, incrementa los recuentos de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol Dietil Ditio Carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón Alfa-2	Schering Plough	sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina- Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, ILL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba Geigy Corp.	sarcoma de Kaposi

24/4

Factor Estimulante de las Colonias de Granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune rCD4 CD4 Recombinantes Solubles Humanas Híbridos rCD4-IgG	Immune Response Corp Genentech	Inmunoterapéutico SIDA, ARC
CD4 Recombinantes Solubles Humanas	Biogen	SIDA, ARC
Alfa-2a Interferón	Hoffman-La Roche	sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
SK&F106528 T4 solubles	Smith Kline	Infección por VIH
Thymopentin	Immunobiology Research Institute	Infección por VIH
Factor de Necrosis Tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con gama interferón
etanecerpt	Immunex Corp (Enbrel®)	Artritis reumatoide
infliximab	Centocor (Remicade®)	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn
<u>ANTI-INFECCIOSOS</u>		
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	meningitis criptocócica, candiadiasis
Pastille Nistatina Pastille	Squibb Corp	prevención de la candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Pentamidina, Isetionato (IM & IV)	LyphoMed	tratamiento de la PCP

7/1-
85

Trimetoprim Timetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	tratamiento de PCP
Pentamidina, isetionato para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de la PCP
Spiramycin	Rhone-Poulenc	diarrea por criptosporidia
Intraconazol R512211	Janssen Pharm	histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
<u>OTROS</u>		
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina Humana Recombinante	Otho Pharm, Corp	anemia severa asociada con terapia con AZT
Hormona de Crecimiento Humana Recombinante	Serono	debilitamiento asociado con el SIDA, caquexia
Antagonistas de los Receptores B4 del Leucotrieno	-	Infección por VIH
Acetato de Megestrol	Bristol Myers/Squibb	tratamiento de la anorexia asociada con el SIDA
Proteína de CD4 soluble y Derivados	-	Infección por VIH
Testosterona	Alza, Smith Kline	debilidad asociada con el SIDA
Nutrición Entérica Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	diarrea y mala-absorción asociadas con el SIDA.

Se entiende que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con antivirales VIH/SIDA, inmunomoduladores, anti-infecciosos ó con vacunas no se limita a la lista de la Tabla 1, sino que incluye en principio cualquier combinación de cualquier composición

farmacéutica útil para el tratamiento de la infección por VIH y/o SIDA.

Otra combinación apropiada es un compuesto de la presente invención y un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa del VIH tal como el AZT, 3TC, ddC, ó ddI. Otra combinación apropiada es un compuesto de la presente invención y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa del VIH tales como efavirenz, y opcionalmente un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa del VIH, tales como AZT, 3TC, ddC ó ddi.

Otra combinación apropiada es cualquiera de las combinaciones mencionadas en el párrafo anterior, que comprendan un inhibidor adicional de la proteasa del VIH tal como el indinavir, el Compuesto A, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, ó abacavir. Un aspecto de esta combinación es la combinación en donde el inhibidor adicional de la proteasa del VIH es la sal sulfato del indinavir. Otros aspecto de esta combinación es la combinación en la cual el inhibidor adicional de la proteasa se selecciona entre nelfinavir y ritonavir. En otro aspecto más de esta combinación, la combinación se puede realizar con un inhibidor adicional de la proteasa del VIH como el saquinavir, el cual típicamente se administra en una dosificación de 600 ó 1200 mg día.

Otras combinaciones apropiadas incluyen un compuesto de la presente invención con lo siguiente (1) efavirenz, opcionalmente con AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC, y opcionalmente con indinavir; (2) cualquiera entre AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, y opcionalmente con indinavir; (3) d4T y 3TC y/o AZT; (4) AZT y 3TC; y (5) AZT y d4T.

Otro aspecto de la presente invención es la co-administración de un compuesto de la presente invención con un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa en una cantidad eficaz para mejorar la farmacocinética del compuesto. Los compuestos de la invención pueden metabolizarse, por lo menos en parte, por la citocromo P450 (CYP3A4).

8725

La co-administración de compuestos de la invención con un inhibidor de la citocromo P450 puede mejorar el perfil farmacocinético del compuesto en los individuos (e.g., humanos); i.e., la co-administración puede incrementar la C_{máx} (concentración máxima plasmática del compuesto), el AUC (área bajo la curva de la concentración plasmática del compuesto versus tiempo), y/o la vida media del compuesto. Entre los inhibidores de la P450 apropiados se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, indinavir y ritonavir. Se entiende que el papel principal del indinavir y del ritonavir en estas circunstancias es el de ser moduladores de la farmacocinética más no inhibidores de proteasa; i.e., una cantidad de indinavir ó ritonavir la cual es eficaz para mejorar la farmacocinética del compuesto puede proporcionar una contribución secundaria o incluso ínfima al efecto antiviral. El ,mejoramiento del perfil farmacocinético se ha observado en el caso de los compuestos de la presente invención, cuando se co-dosificaron con cantidades inhibitorias de P450 ya sea de ritonavir ó indinavir.

Un compuesto de la presente invención puede también administrarse en combinación con un inhibidor de la integrasa del VIH tal como un compuesto que se describe en las Patentes WO 99/62520, WO 99/62513, ó WO 99/62897. Un compuesto de la presente invención puede también administrarse en combinación con un antagonista de los receptores CCR5, tal como el compuesto descrito en WO00/59502 ó WO 00/59503.

En las combinaciones antes descritas, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden también administrarse juntos o por separado. Por otra parte, la administración de un agente puede realizarse antes, simultánea ó subsecuentemente a la administración de otro agente(s). Estas combinaciones pueden tener efectos sinérgicos o inesperados dependiendo de la propagación y del grado de infección del VIH .

El efavirenz es el (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, también conocido como DMP-266 ó

8/88

SUSTIVA® (DuPont) ó STOCRIN® (Merck). EL efavirenz y su utilidad como inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5519021 y en las correspondiente solicitud de patente publicada PCT, WO 95/20389. El efavirenz puede sintetizarse siguiendo el protocolo descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5633405. Adicionalmente, la síntesis asimétrica de una benzoxazinona enantiomérica mediante una adición de un acetiluro altamente enantioselectivo y la ciclización, se describen en Thompson et al., Tetrahedron Letters 1995 36: 8937-40, como también en la PCT, WO 96/37457.

El AZT es la 3'-azido-3'-desoxitimidina, también conocida como zidovudina, y es producida por Burroughs-Wellcome bajo el nombre comercial de RETROVIR®. La stavudina es la 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, también conocida como 2',3' -dihidro-3' -desoxitimidina y como d4T, y es producida por Bristol-Myers Squibb bajo el nombre comercial de ZERIT®. La 3TC es la (2R-cis)-4-amino-1- [2-(hidroximatil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2(1H)-pirimidinona, también conocida como la (-)-1-[(2R,5S)-2-(hidroximatil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina y como lamivudina, y es producida por Glaxo Wellcome bajo el nombre comercial de EPIVIR®. La ddC es la 2',3'-didesoxicitidina, también conocida como zalcitabina, producida por Hoffman-La Roche bajo el nombre comercial de HIVID®. La ddI es la 2',3'-didesoxinosina, también conocida como didanosina, y es producida por Bristol Myers-Squibb bajo el nombre comercial de VIDEX®. La preparación de la ddC, ddI y de la AZT también se encuentra descrita en la Patente EPO 0,484,071.

El indinavir es la N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil)) pentanoamida, y puede prepararse según se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5413999. El indinavir generalmente se administra a manera de la sal sulfato a una dosificación de 800 mg tres veces al día. El sulfato indinavir es producido por Merck bajo el nombre comercial de CRIXIVAN®.

8/1 45

El compuesto A es la N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(2-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-N'-(T-butylcarboxamida)-piperazinil))pentanoamida, preferiblemente administrada a manera de la sal sulfato. El Compuesto A puede prepararse como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5646148.

El ritonavir es [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, éster 5-tiazolilmetil, también conocido como 5-tiazolilmetil [(aS)-a-[(1S,3S)-1-hidroxi-3[(2S)-2-[3-[(2-isopropil-4-tiazolil)metil]-3-metiluréido]-3-metilbutiramido]-4-fenilbutil]fenetil]-carbamato. Es producido por Abbott bajo el nombre comercial de NORVIR®. El ritonavir puede prepararse como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5484801.

El nelfinavir es [3S-[2(2S*,3S*),3a,4ab,8ab]]-N-(1,1-dimetiletil)decahidro-2-[-2hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-(feniltio)butil]-3-isoquinolinecarboxamida, también conocida como (3S,4aS,8aS)-N-tert-Butil-2-[2R,3R)-3-(3,2-crestoamid)-2hidroxi-4-(feniltio)butil]decahidro-3-isoquinolinocarboxamida VIRACEPT®, la sal monometanosulfonato del nelfinavir (nelfinavir mesilato) es producida por Agouron. El nelfinavir puede prepararse como se describe en Patente de los Estados Unidos No. 5484926.

El saquinavir es la N-ter-butyl-decahidro-2[2®-hidroxy-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil)-L-asparaginil]amino]butil]- (4aS,,8aS)-isoquinolino-3(S)-carboxamida. El saquinavir puede prepararse según los procedimientos revelados en la Patente de los Estados Unidos No. 5196438. INVIRASE® (saquinavir mesilato) es producido por Roche Laboratories.

El amprenavir es la 4-amino-N-((2 syn,3S)-2-hidroxi-4-fenil-3-((S) -

9090

tetrahidrofuran-3-iloxicarbonilamino)-butil)-N-isobutil-benceno-sulfonamida, también conocido como el Compuesto 168 y 141 W94. El amprenavir es un inhibidor de la proteasa que puede prepararse siguiendo los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5585397. El amprenavir es producido bajo la marca comercial de AGENERASE® por Glaxo Wellcome. El amprenavir puede prepararse como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5783701.

El abacavir es (15,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol, también conocido como 1592U89. El abacavir puede prepararse siguiendo el protocolo de la EP 0434450.

Las abreviaturas utilizadas en las presentes especificaciones, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

Alloc = aliloxicarbonil

AcOH = ácido acético

BOC ó Boc = t-butiloxicarbonil

BOC-ON = 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fenil acetonitrilo

Bu=butil

CBZ = carbobenzoxi (alternativamente, benciloxicarbonil)

CSA = ácido alcanforsulfónico

DCE = dicloroetano

DCM = diclorometano

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

DIEA = diisopropiletilamina

EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodimida

ES = spray de electrones (ionización)

Et = etil

Et₂O = dietil éter

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

9/91

HBTU = 1-hidroxibenzotriazol

HOAT = 1-hidroxi-7-azabensotriazol

HOBT = 1-hidroxi benzotriazol hidrato

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

IPA = alcohol isopropílico

KF = titulación de Karl Fisher para el agua

LC = cromatografía líquida

Me = metil

MeOH = metanol

MS = espectrometría de masas

NMP = N-metil pirrolidinona

RMN = resonancia magnética nuclear

Pd(dppf)Cl_2 = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio dicloruro

Ph = fenil

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

TBSCI = cloruro de t-butildimetilsililo

TBSOTf = t-butildimetilsilil, triflato

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

TFEA = trifluoroetilamina

Tf_2O = anhídrido triflico

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa fina

TMEDA = N,N,N',N' -tetrametiletilendiamina

TMSCN = trimetilsilil, cianuro

TsOH = ácido p-toluenesulfónico

Los compuestos de la presente invención pueden fácilmente prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, ó con base en modificaciones de éstos, usando material de partida de fácil consecución, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, es posible hacer uso de variantes las cuales son conocidas por los expertos en este campo de la industria. Adicionalmente, pueden ser evidentes otros métodos de preparación de

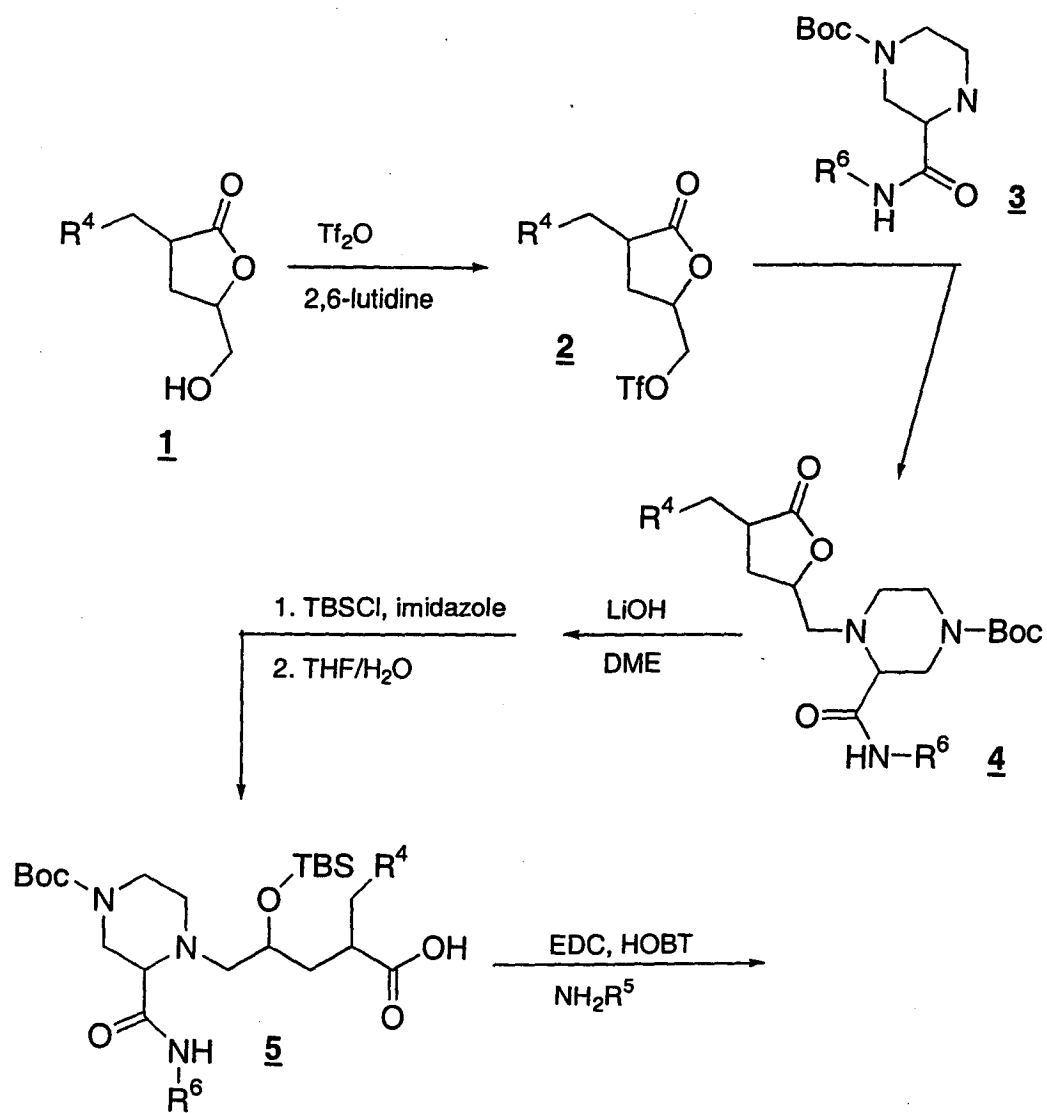
9/2^a

los compuestos de la invención para una persona medianamente experta a la luz de los siguientes esquemas de reacción.

La preparación de los compuestos de la presente invención puede llevarse a cabo a través de rutas de síntesis secuenciales ó convergentes, como las ilustradas en los Esquemas 1 a 8. Un compuesto de Fórmula (I) puede prepararse en concordancia con el Esquema 1, en donde el Compuesto I fácilmente se puede preparar vía procedimientos descritos Dorsey et al., J. Med. Chem. 1994, 37:3443-3451, y también en la Patente de los Estados Unidos No. 5413999. El tratamiento del compuesto hidroxilado 1 con anhídrido triflico y lutidina en un solvente inerte tal como diclorometano, con lo cual se obtiene el compuesto triflato 2. El desplazamiento del triflato con la piperazina 3 ocurre bajo calentamiento en un solvente inerte tal como el isopropanol para producir así la lactona 4. La hidrólisis de la lactona 4 con un hidróxido de litio acuoso proporciona el hidroxiácido el cual convenientemente se protege usando un grupo protector silil estándar como por ejemplo el t-butildimetilsilil mediante reacción con ya sea t-butildimetilsilil cloruro en presencia de imidazol en un solvente inerte ó bien la reacción con el silil triflato y diisopropiletilamina en un solvente inerte tal como diclorometano. La hidrólisis moderada acuosa del silil éster proporciona el hidroxi-ácido protegido 5. El acoplamiento de la amida del compuesto 5 con NH_2R^5 para obtener 6 típicamente se realiza a través del método de la carbodiimida con reactivos tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodimida (EDC) y HOBT en un solvente inerte tal como diclorometano. Otros métodos de la formación del amida ó péptido son, por ejemplo, la ruta de síntesis vía un ácido cloruro, azida, anhídrido mezclado o éster activado. El grupo protector silil se remueve con fluoruro, con lo cual se obtiene el compuesto 7. El grupo protector BOC en la amina se remueve luego con un ácido fuerte tal como el ácido trifluoroacético ó con el ácido clorhídrico en un solvente alcohólico tal como metanol para producir así el intermediario penúltimo 8. El intermediario 8 luego se hace reaccionar con el aldehído 9 y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio ó triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente inerte tal como diclorometano para producir así el compuesto 10.

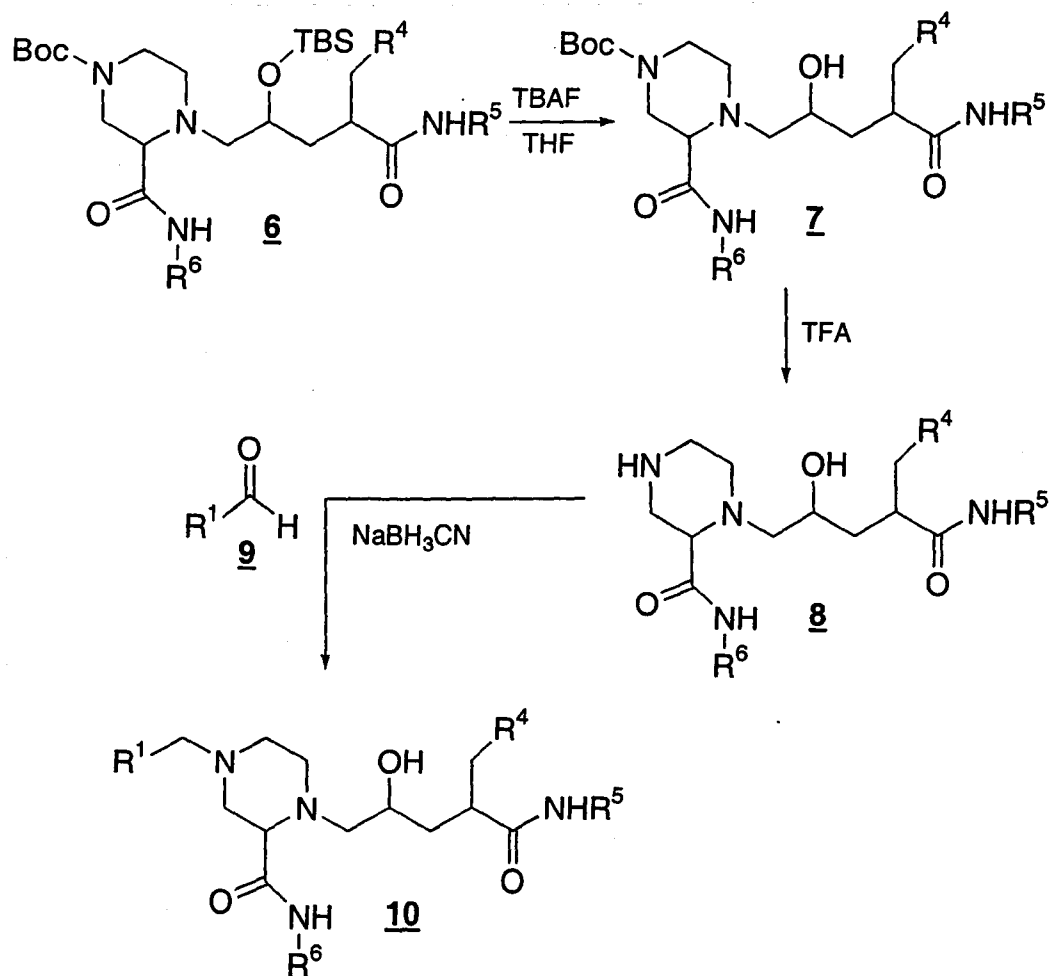
9/3 93

ESQUEMA 1



9/11/94

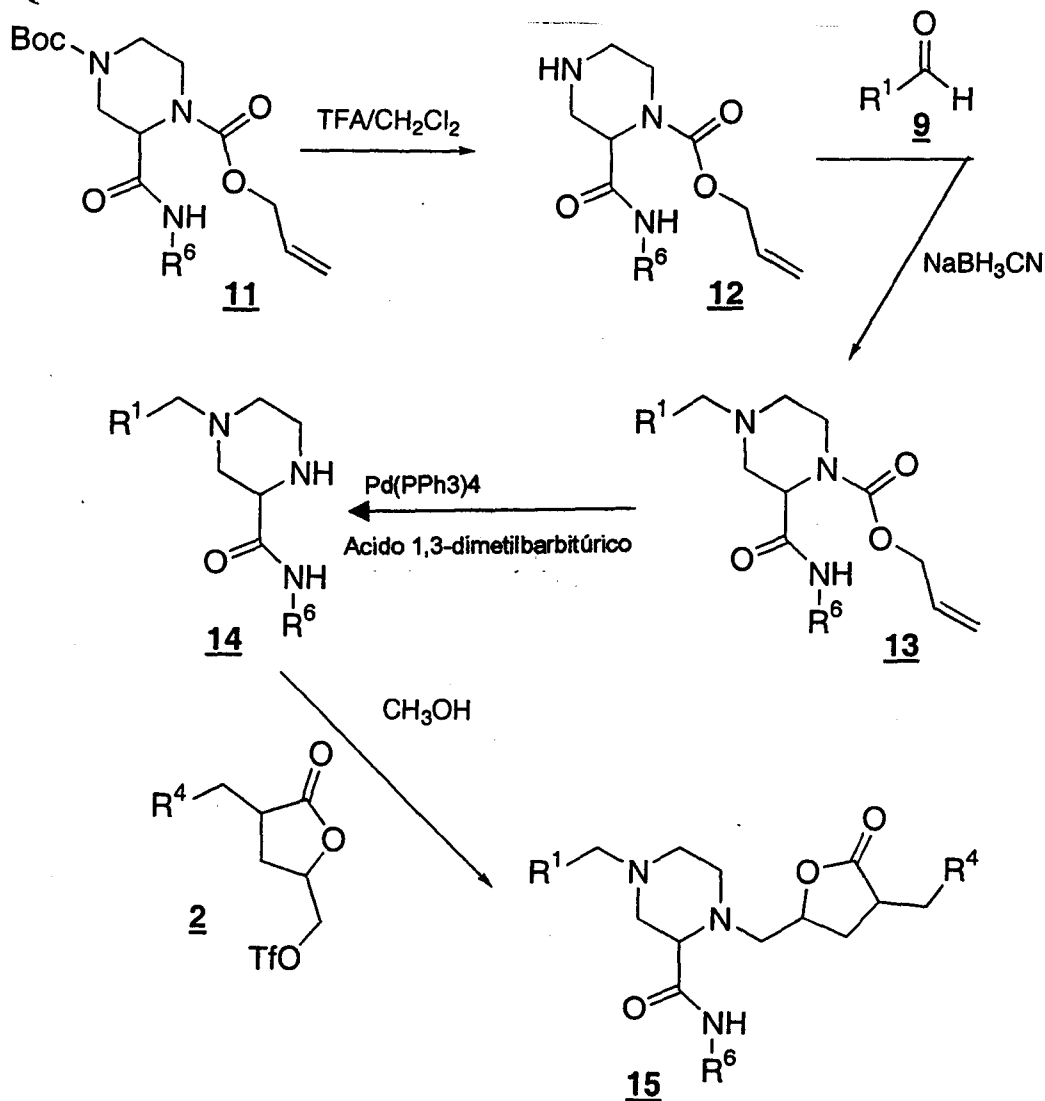
ESQUEMA 1 (continuación)



Una ruta más convergente hacia la obtención de los compuestos de la presente invención es la que se presenta en el Esquema 2. La piperazina ortogonalmente protegida 11 puede selectivamente desprotegerse. El grupo protector BOC puede removerse por tratamiento con ácidos fuertes tales como ácido trifluoroacético en diclorometano ó HCl en metanol. La amina resultante 12 puede luego hacerse reaccionar con un aldehído en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio ó triacetoxiborohidruro de sodio para producir así la piperazina 13. La remoción del grupo protector Alloc se efectúa fácilmente con un catalizador de paladio en presencia de un agente de atrapamiento nucleofílico tal como el ácido 1,3-dimetilbarbitúrico ó como se describe en J. Org. Chem. 1993, 58, 6109-6113. El desplazamiento del triflato de 2 con la piperazina 14, como se describe en el Esquema 1 produce la lactona 15 la cual luego se convierte en compuestos de la presente invención siguiendo la ruta de síntesis ilustrada en el Esquema 1.

9/5/95

ESQUEMA 2

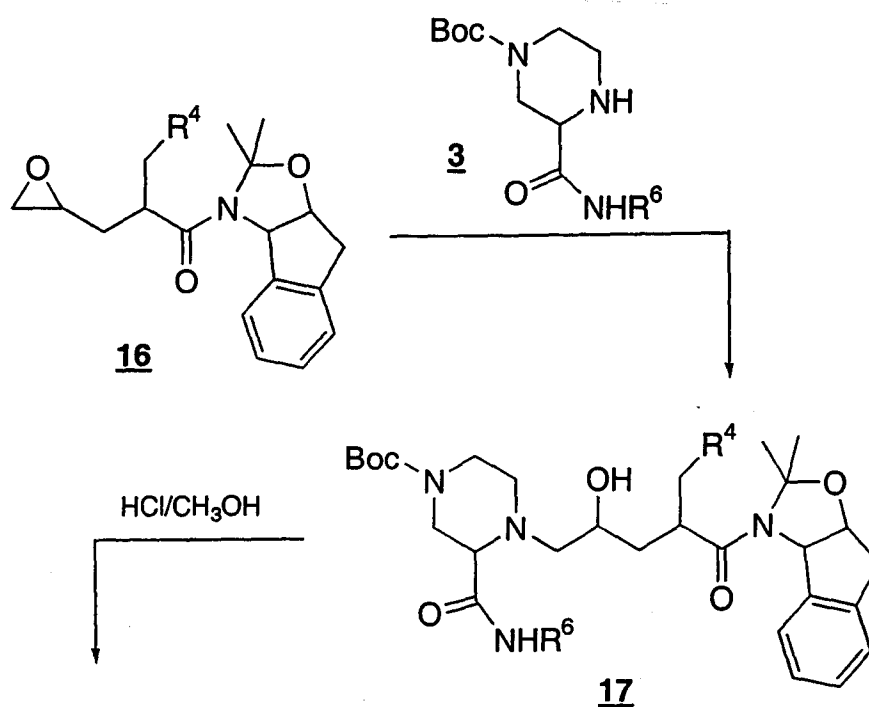


Una ruta alternativa para la preparación de los presentes compuestos es la que se ilustra en el Esquema 3, ejemplificada para $\text{NH}_2\text{R}^5 =$ aminoindanol. El compuesto **16** puede fácilmente prepararse siguiendo los procedimientos descritos en la literatura entre los cuales se incluye, pero sin limitarse, los descritos en Tetrahedron Letters 1995, **36**: 2195-2198 y la Patente de los Estados Unidos No. 5646148. Tal como se ilustra en la Parte A del Esquema 3, la apertura del epóxido puede llevarse a cabo por calentamiento de la piperazina **3** y el epóxido en un solvente inerte. La remoción por vía ácida de los grupos protectores puede efectuarse por tratamiento con ácido clorhídrico en un solvente alcohólico tales como metanol, etanol ó isopropanol. El intermediario resultante **18** luego se amina reductivamente como se indica en el Esquema I para proporcionar compuestos de la presente invención. Alternativamente, como se ilustra en la Parte B del Esquema 3, la

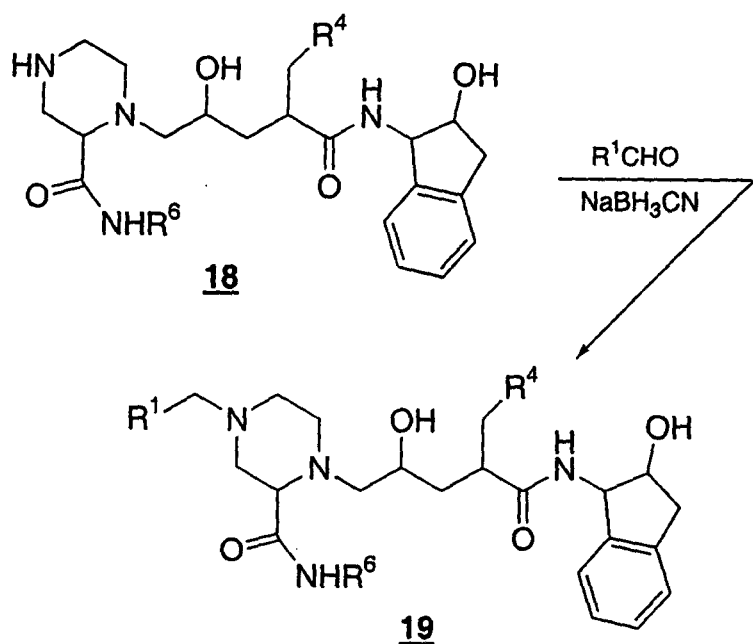
apertura del epóxido puede ejecutarse con la piperazina completamente elaborado 14 para producir 20. Una vez más el grupo protector se remueve con un ácido fuerte para producir así 19.

Esquema 3

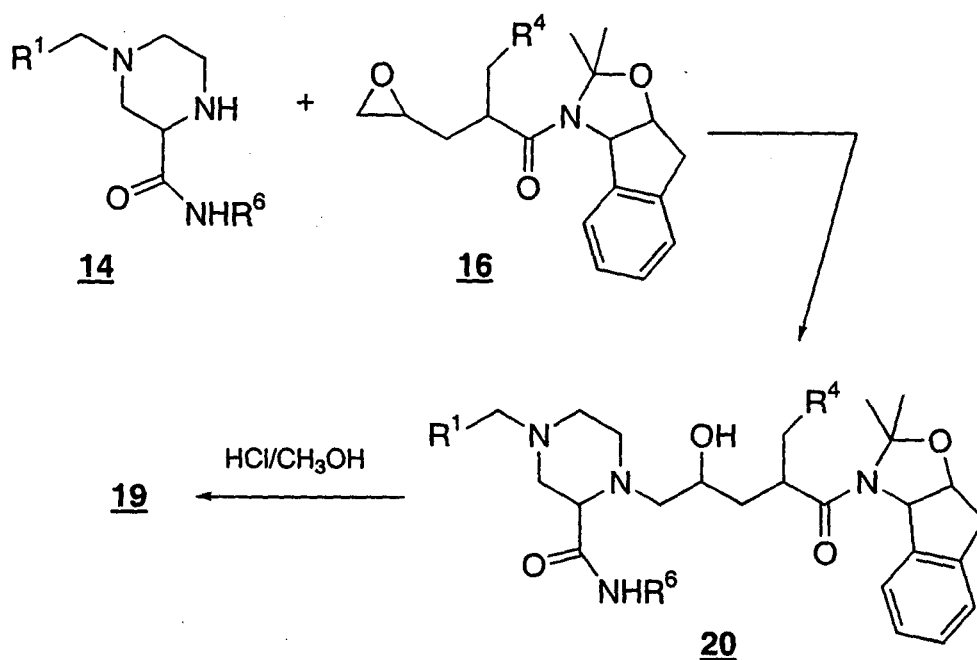
Parte A



9/9/97



Part B

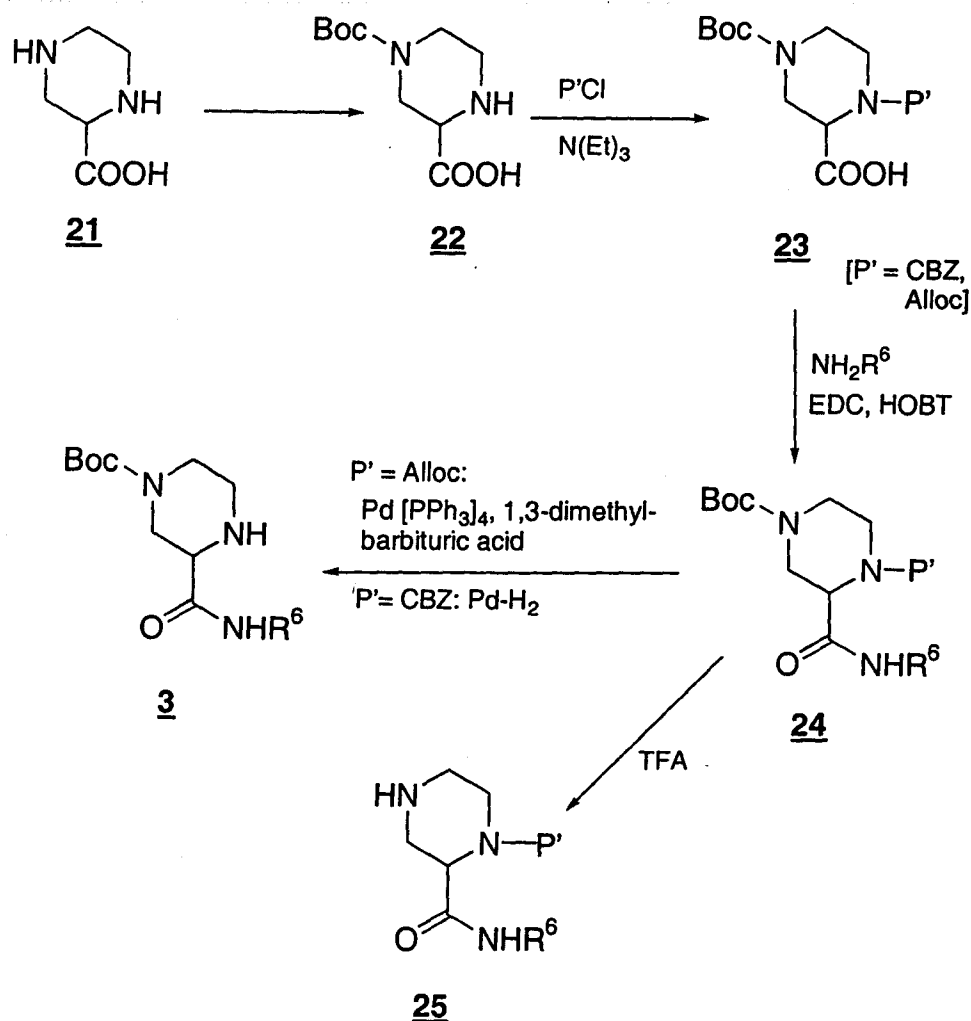


Los intermediarios de Fórmula NH_2R^5 pueden be fácilmente prepararse vía los procedimientos de la literatura entre los cuales se incluye, pero sin limitarse a, los encontrados en Tetrahedron Letters 1991 32: 711-714, Tetrahedron Letters 1995 36: 3993-3996 y Synthesis 1998, 938-961. Un procedimiento para la preparación de cis-aminocromanoles a través de la hidrogenación estereoselectiva promovida por el ácido bromhídrico de una α -hidroxioxima es el que se describe en Davies et al., Tetrahedron Letters 2000 41 8021-8025.

9899

Los intermediarios piperazina se pueden preparar fácilmente a partir del ácido piperazino-carboxílico conocido 21, el cual puede prepararse como se describe en Hel. Chem. Acta. 1960, 43: 888-896. La monoprotección selectiva de la piperazina se lleva a cabo usando anhídrido BOC como se describe en Tetrahedron Letters 1989, 30: 5193-5196. La amina no protegida remanente puede luego protegerse con cualquier número de cloroformatos entre los cuales se incluyen alil cloroformato ó cloroformato de bencilo para producir así 23. El acoplamiento de la amida de 23 con NH_2R^6 para producir así 24 se realiza usando reacciones de acoplamiento estándares de amidas como se describió anteriormente. Muchas son las aminas NH_2R^6 comercialmente disponibles y otras más se pueden preparar vía métodos de la literatura entre los cuales se incluyen, sin limitarse a, los descritos en Tetrahedron Letters 1999, 40, 3831-3834. La remoción vía ácido del grupo protector BOC en la forma antes indicada produce 25. El grupo Alloc puede removerse en la forma antes indicada. El grupo CBZ es fácilmente removido por hidrogenólisis con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno en un solvente alcohólico tal como metanol ó etanol. La remoción de los grupos protectores puede también realizarse a través de numerosos métodos conocidos en este campo de la industria, tales como los descritos en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 1991. Estos intermediarios desprotegidos luego se convierten en compuestos de la presente invención vía las rutas de síntesis ilustradas en los Esquemas 1, 2 y 3.

ESQUEMA 4

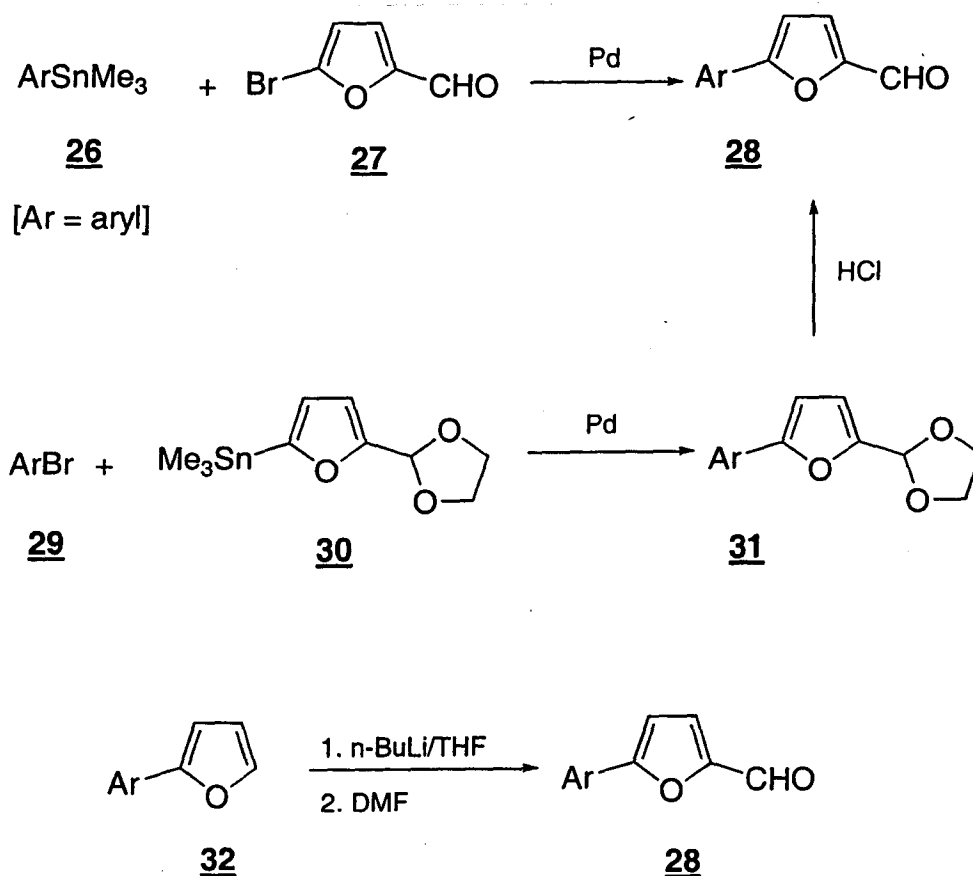


Los intermediarios aldehído son, en muchos casos, comercialmente disponibles (e.g., Aldrich Chemical). Otros aldehídos de interés pueden prepararse por métodos de la literatura incluyendo los métodos clásicos familiares para los expertos en este campo de la industria. El acoplamiento de Stille y Suzuki aril y heteroaril haluros disponibles en el comercio, como también de aril trialquilstagnanos, y de ácidos arilbóricos también proporciona los aldehídos deseados tal como se ejemplifica con el bromofurano en el Esquema 5. El aldehído **27** puede reaccionar con el trialquilarilstagnano **26** en presencia de a catalizador de paladio mediante el método de Gronowitz et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1995,35:771, para producir así **28**. Alternativamente, el trialquilstagnano **30** puede acoplarse con arilhaluros tales como **29** para producir **31** el cual puede deprotegerse bajo condiciones moderadas con ácido clorhídrico diluido y

1700

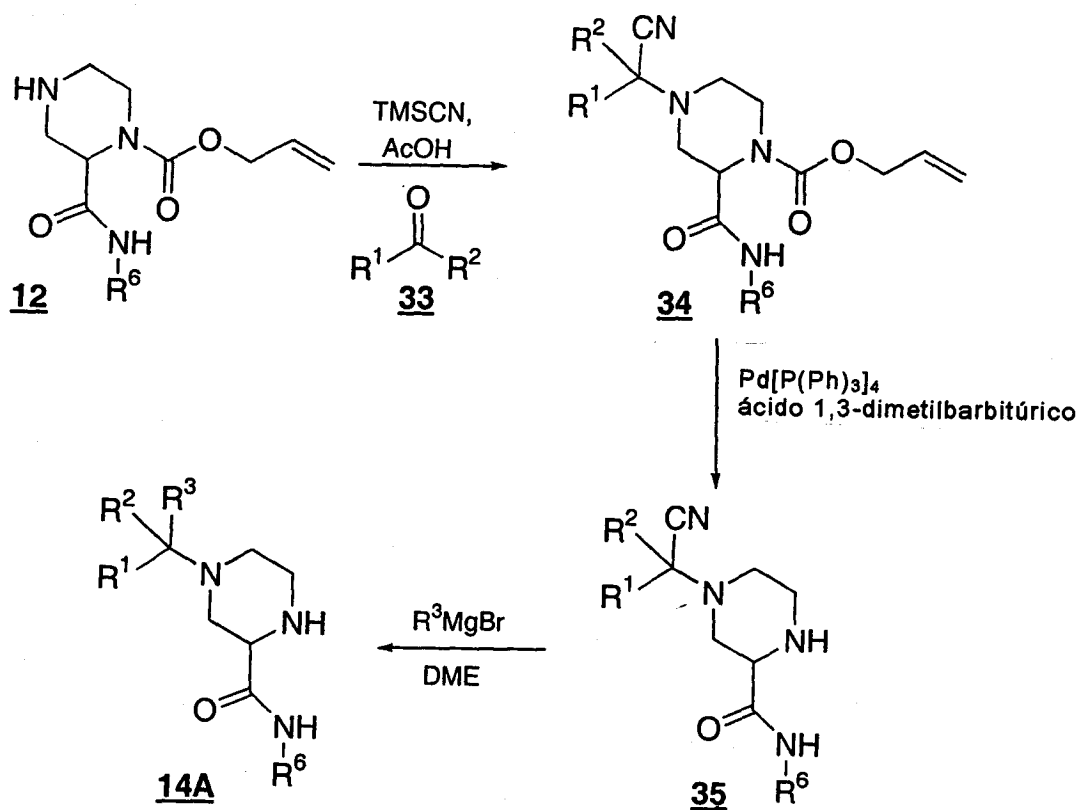
obtener así el aldehído **28**. Otros aldehídos se pueden preparar vía intercambio metal halógeno seguido por la extinción (apagado) del anión con DME como se describe en Vogel et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans*], 1974, 37. La metalación de un compuesto biaril ó heterobiaril tal como **32** con una base fuerte tal como n-butil litio a baja temperatura en un solvente inerte tal como THF seguido por el atrapamiento del anión (trapping) con DMF también proporciona aldehídos tales como **28**.

Esquema 5



Caundo R^2 y R^3 son alquil, los intermediarios necesarios pueden formarse como se ilustra en el Esquema 6. La piperazina **12** puede tratarse con TMSCN y una cetona en ácido acético para producir así el intermediario **34** de acuerdo con el método descrito en *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4207-4209. El grupo protector Alloc se remueve como se describe en el Esquema 4 y el intermediario resultante, **35**, luego se trata con un exceso de un Grignard para producir así el compuesto de gem-dialquil **14A**. Este intermediario luego se convierte a los compuestos de la presente invención vía química descrita en los Esquemas 2 y 3 anteriores.

Esquema 6

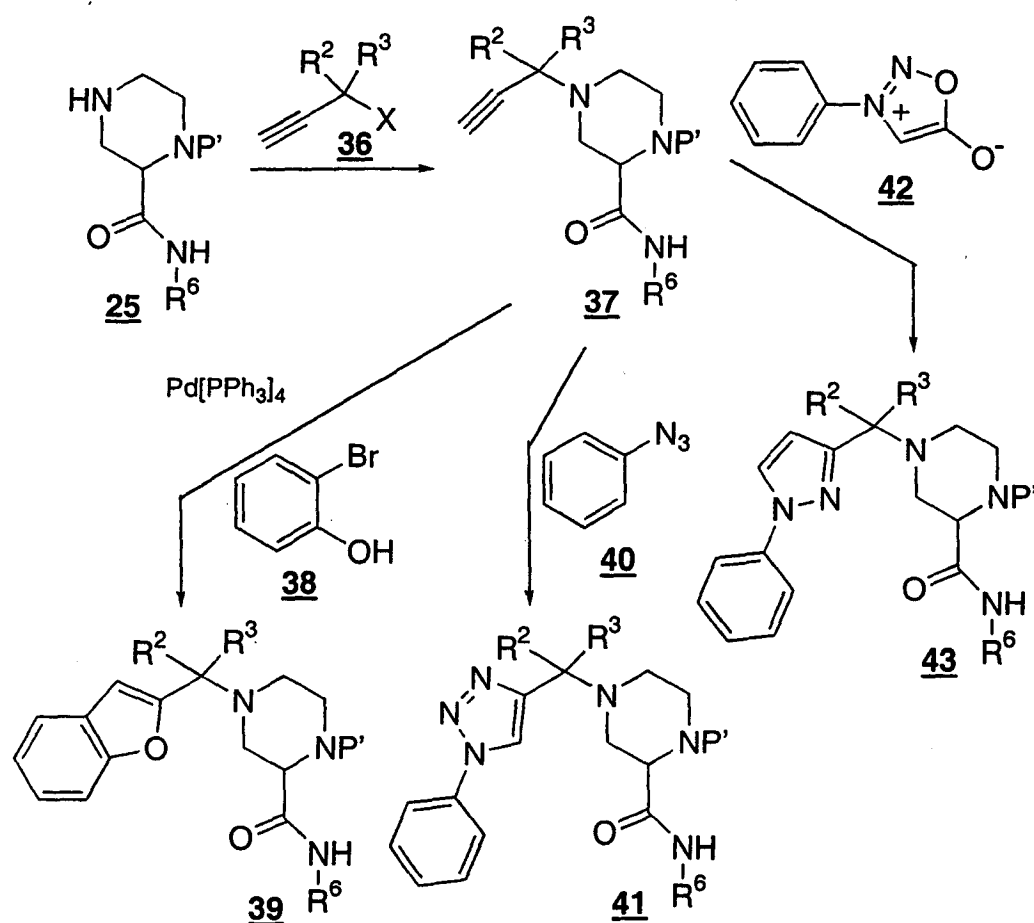


Una ruta adicional para obtener intermediarios tales como **14A** en donde R^2 y R^3 son alquil ó cicloalquil, se ilustra en el Esquema. 7. La alquilación de la piperazina **25** en donde P' es un grupo protector apropiado tal como los anteriormente descritos, con un agente alquilante **36**, es convenientemente efectuada en presencia de óxido de cobre, y una amina terciaria basica de acuerdo con los métodos descritos en *J. Org. Chem* 1996 **61**: 6517-6522, *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 4908, y *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 2282-2284, en donde R^2 y R^3 son alquil ó cicloalquil y X es un grupo desprendible tales como bromo, cloro, mesilato, triflato, ó fosfonato. Los heterociclos de interés pueden prepararse a partir de la piperazina acetilénica **37** usando la química conocida por los expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, los intermediarios tales como **39** pueden formarse por reacción de yodo ó bromo fenoles tales como **38** con **37** siguiendo los procedimientos de Castro et al., *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 4071-4078, Larock et al., *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 3270, ó en Arcadi et al., *Synthesis* 1986, 749. Los intermediarios triazol **41** fácilmente son obtenibles a partir la reacción de **37** con aril ó heteroaril azidas como se ilustra para la fenilazida **40** en un solvente inerte de alto punto de

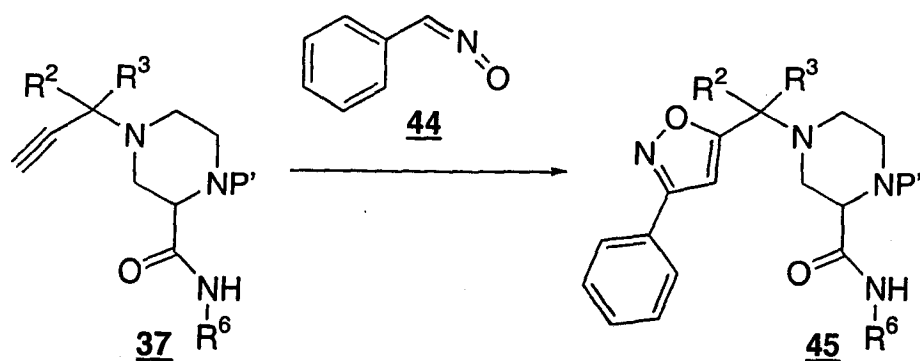
172/02

ebullición tales como diclorobenceno de acuerdo con el método de Sakamoto et. al. como se describe en *Heterocycles* 1993 35:1273. Las sidnonas, tales como 42, se pueden obtener por procedimientos detallados en *J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29:1013-1015. Estas se pueden hacer reaccionar con 37 para producir pirazols tales como 43 siguiendo el procedimiento de Gottardt et al como se describe en *Chem. Ber.* 1968 101:536. Los intermediarios isoxazol tales como 45 pueden formarse por tratamiento de la piperazina 37 con nitronas como 44 en un solvente de alto punto de ebullición tales como el nitrobenceno como se describe en *Liebigs Ann. Chem.* 1992, 947-952. Cada una estos intermediarios piperazina puede convertirse en compuestos de la presente invención vía la química revelada en los Esquemas 1-3 anteriores.

Esquema 7



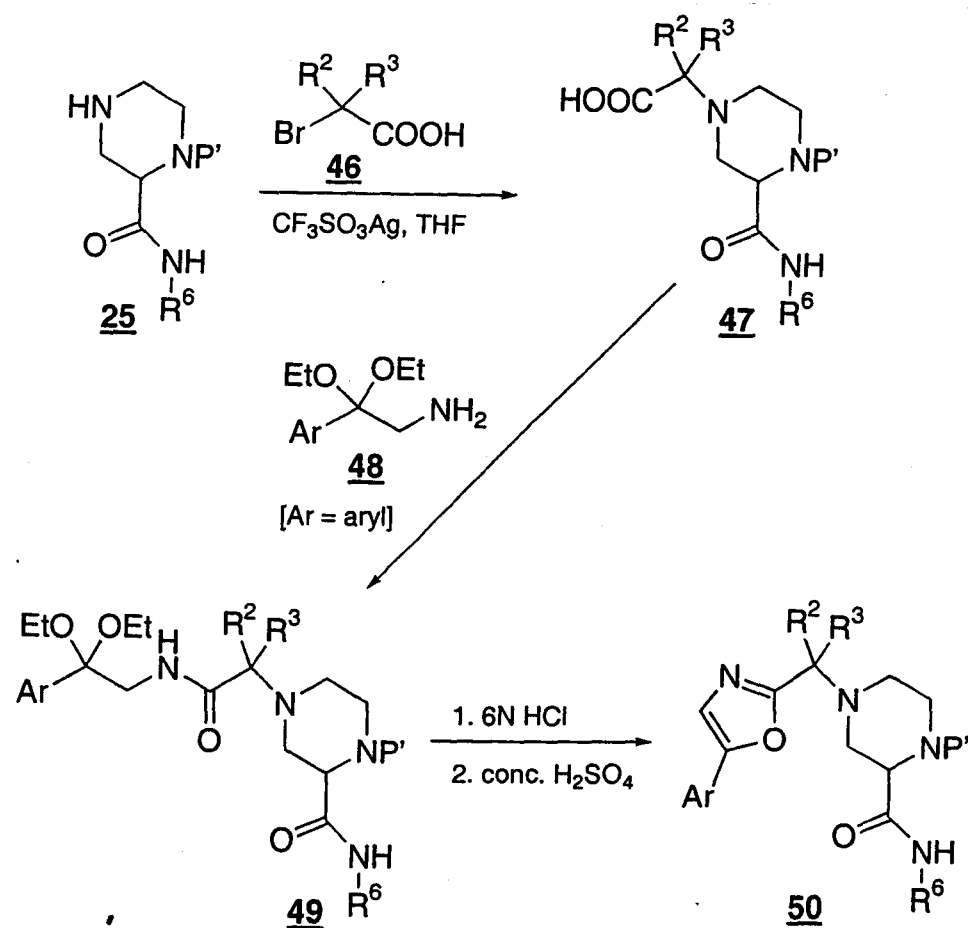
125/03



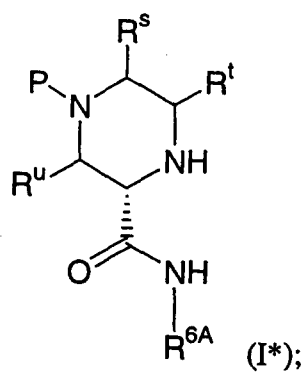
Los intermediarios oxazolil-piperazina tales como 50 se pueden obtener vía la ruta ilustrada en el Esquema 8. La alquilación de la piperazina 25 con el bromo ácido 46 en presencia de triflato de plata en un solvente inerte tal como THF, de acuerdo con los métodos detallados en *J. Org. Chem.* 1995 60 4013-4016, proporciona 47. El acoplamiento amídico de la amina 48 con el ácido 47 para proporcionar 49 puede llevarse a cabo por cualquiera de los métodos antes descritos incluyendo el método de la EDC/HOBT. Las aminas tales como 48 se preparan vía la química descrita en en *Org. Synth.* 1986, 64: 19-26 y en *Tetrahedron Letters* 1999 40:6739-6743. La formación de oxazols se realiza por acción de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico sobre 49 en un solvente inerte a elevada temperatura, ó como se describe en *J. Med. Chem.* 1996, 39: 2753-2763, para producir así el intermediario 50. Nuevamente, los intermediarios tales como estos pueden transformarse en compuestos de la presente invención vía rutas de síntesis mostradas en los Esquemas 1,2, y 3.

24/04

Esquema 8

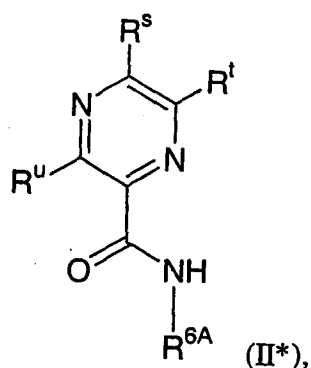


La presente invención también incluye un proceso para preparar una carboxamida de la piperazina nitrógeno-protégida de Fórmula (1*):

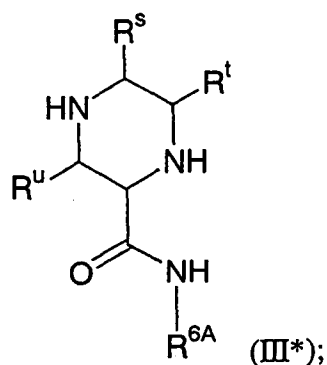


Proceso que comprende:

(A) Hidrógenación de una pirazina carboxamida de Fórmula (II*):



en un solvente para obtener la correspondiente piperazina-carboxamida de Fórmula (III*):



(B) resolución del isómero *S*-carboxamida del Compuesto III* mediante:

(bi) formación de una solución que comprende el Compuesto III*, un ácido quiral, y solvente;

(b2) cristalización a partir de la solución de una sal que contiene predominantemente ya sea el isómero *S* ó el *R*-;

(b3) si los cristales de sal precipitados están conformados predominantemente por el isómero deseado, separar entonces los cristales de la sal del licor madre; y

(b4) si el licor madre contiene predominantemente el isómero deseado, separación de los cristales de la sal a partir del licor madre y recuperación del isómero a partir del licor madre; y

10/06

(C) ruptura de la sal cristalina separada del isómero 5-carboxamida por tratamiento de la sal con una base, y tratamiento del S-isómero libre con un agente protector de nitrógeno para obtener la piperazina-amida (I*);

en donde

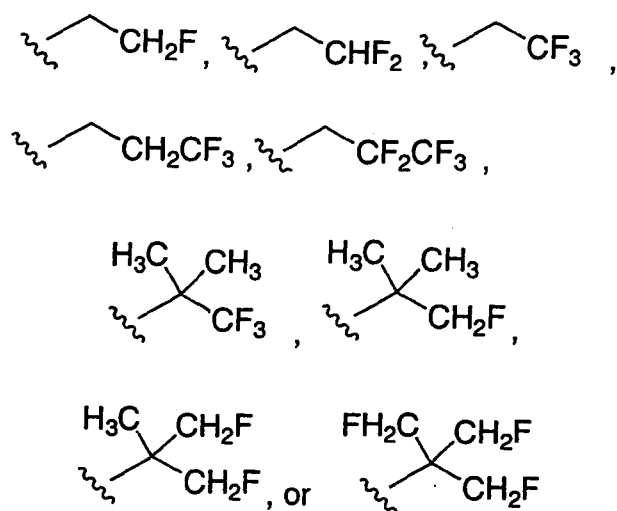
P es un grupo protector de nitrógeno;

R^{6A} es hidrógeno, alquil C_1-C_6 ó alquil C_1-C_6 fluorado; y

cada R^S , R^t y R^u son independientemente hidrógeno, alquil C_1-C_4 , $-C(=O)R^w$ $-COOR^w$ ó $-C(=O)NR^wR^z$, en donde R^w y R^z son cada uno independientemente hidrógeno ó alquil C_1-C_4 .

Las piperazina carboxamidas de Fórmula I* son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de la invención como se describe anteriormente. En este proceso, el grupo R^{6A} en Compuestos 1*, II*, y III* es hidrógeno, alquil C_1-C_6 ó alquil C_1-C_6 fluorado. En una práctica, R^{6A} es hidrógeno, alquil C_1-C_4 ó alquil C_1-C_4 fluorado. En otra práctica, R^{6A} es alquil C_1-C_4 (e.g., metil, etil, isopropil, t-butil, etc). En un aspecto de la práctica precedente, R^{6A} es t-butil.

En otra práctica más, R^{6a} es alquil C_1-C_6 fluorado. En un aspecto de la práctica precedente, R^{6a} es



En otro aspecto de la práctica precedente, R^{6a} es ---CF_3 .

En el proceso, cada R^S , R^t y R^u son independientemente hidrógeno, alquil C_1 - C_4 , $C(=O)R^w$, $-\text{COOR}^w$, ó $-C(=O)NR^wR^z$, en donde R^w y R^z son cada uno independientemente hidrógeno ó alquil C_1 - C_4 . En una práctica, uno entre R^S , R^t y R^u es hidrógeno, alquil C_1 - C_4 , $-C(=O)R^w$, $-\text{COOR}^w$, ó $-C(=O)NR^wR^z$, y los otros dos entre R^S , R^t y R^u son hidrógeno. En otra práctica, cada uno entre R^S , R^t y R^u son hidrógeno.

P en el Compuesto X es un grupo protector de nitrógeno. Entre los grupos protectores apropiado y los métodos de protección del nitrógeno vía estos grupos se incluyen los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, editor, Plenum Press, 1973; Teodora W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1985; y en W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

En una práctica, P is: (a) (alquil C_1 - C_4)-oxicarbonil, (b) (cicloalquil C_3 - C_8)-oxicarbonil, (c) benciloxicarbonil en el cual el bencil está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C_1 - C_4 , -O-alquil C_1 - C_4 , y halo, (d) el bencil está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C_1 - C_4 , -O-alquil C_1 - C_4 , y halo, (e) trihaloacetil, ó (f) tri-(alquil C_1 - C_4)silil. Ejemplos de grupos protectores son t-butiloxicarbonil, benciloxicarbonil, bencil, 4-metoxibencil, 2,4-

108
108

dimetoxibencil, trifluoroacetil, trimetilsilil, ó trietilsilil. En un aspecto del proceso de la invención, P es t-butiloxicarbonil.

En el Paso A del proceso de la invención, la pirazina carboxamida de Fórmula II* en una mezcla con un solvente se hidrogena, opcionalmente en presencia de un catalizador de hidrogenación, para formar la corresponding piperazina carboxamida.

Entre los solventes apropiados se incluyen los compuestos orgánicos, ó mezclas de éstos, los cuales son químicamente inertes bajo las condiciones de reacción empleadas en el Paso A y que puedan también disolver, suspender, y/o dispersar el Compuesto II* durante la hidrogenación. Los solventes apropiados pueden seleccionarse del grupo conformado por alcanos de cadena recta o ramificada C₃-C₁₂, alcanos C₁-C₆ lineales o ramificados halogenados, cicloalcanos C₅-C₇, hidrocarburos aromáticos C₆-C₁₀, dialquiletéres en donde cada alquil es independientemente un alquil C₁-C₆, dialcoxialcanos C₄-C₈, éteres y los dietéres cíclicos C₄-C₆, éteres aromáticos C₆-C₈, y alquilalcoholes C₁-C₆. Ejemplos de solventes son el tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano (DCE), 1,1,2-tricloroetano (TCE), 1,1,2,2-tetracloroetano, ciclohexano, tolueno, o- y m- y p-xileno, etilbenceno, etil éter, MTBE, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano (DME), anisol, fenetol, metanol, etanol, n- y iso-propanol, y tert-butil alcohol.

En una práctica, el solvente se selecciona del grupo conformado por alcanos lineales y ramificados halogenados C₂-C₆, dialquil etéres en donde cada alquil es independientemente un alquil C₁-C₄, etéres y diéteres cíclicos C₄-C₆, y alquilalcoholes C₁-C₄. En un aspecto de la práctica precedente, el solvente es un alquilalcohol C₁-C₄. En otro aspecto de la práctica precedente, el solvente es metanol ó etanol.

El solvente puede también ser una mezcla que comprende agua y uno ó más co-solventes orgánicos. Entre los co-solventes apropiados se

129
10a

incluyen los solventes orgánicos antes mencionados en los dos párrafos anteriores. En una práctica, el co-solvente es un alcohol monohídricos C_1-C_6 . En un aspecto de esta práctica, el co-solvente es metanol ó etanol. El agua puede comprender desde aprox. 5 hasta aprox. 95 volúmenes % caon base en el peso total del volumen de solvente.

La hidrogenación de la pirazina carboxamida II* puede realizarse dentro de un amplio rango de temperaturas, aunque la temperatura típicamente estará en el rango entre aprox. $-25^{\circ}C$ hasta aprox. $200^{\circ}C$ (e.g., desde aprox. -20 hasta aprox. $100^{\circ}C$). En una práctica, la temperatura está en el rango entre aprox. 0 hasta aprox. $80^{\circ}C$. En otra práctica, la temperatura estará desde aprox. 15 hasta aprox. $60^{\circ}C$.

La presión no es un aspecto critico del proceso de la invención, aunque lo normal es que se usen presiones entre la atmosférica y superatmosféricas. En una práctica, la presión es por lo menos aprox. 15 psia (103 kPa). En otra práctica, la presión está en el rango entre aprox. 10 psia (68.9 kPa) hasta aprox. 10 000 psia (68,950 kPa) (e.g., desde aprox. 50 psia (345 kPa) hasta aprox. 1 000 psia (6,895 kPa)).

En una práctica, la hidrogenación se efectúa a una temperatura en el rango entre aprox. 10 hasta aprox. $100^{\circ}C$ y a una presión desde aprox. 2 psig (115 kpa) hasta aprox. 1000 psig (6996 kPa). En otra práctica, la hidrogenación se efectúa a una temperatura en el rango entre aprox. 15 hasta aprox. $60^{\circ}C$ y a una presión en el rango entre aprox. 5 psig (135.8 kPa) hasta aprox. 40 psig (377,1 kpa).

Cualquier catalizador que sea capaz de acelerar la hidrogenación del anillo pirazina en el Compuesto II* puede emplearse en el proceso de la invención. Típicamente, el catalizador comprende uno ó más metales de transición, ó compuestos de éstos, y especialmente comprende uno ó más del Grupo VIII de metales (ó compuestos de éstos) como aparece en la Tabla Periódica de los Elementos (véase, e.g., la edición 78ava del

10/12

Handbook de Chemistry y Physics, CRC Press (1997)). Los metales pueden emplearse en forma elemental ó a manera de compuestos (e.g., a manera de óxidos, hidróxidos, ó haluros). Entre los catalizadores apropiados de hidrogenacións se incluyen paladio, renio, rodio, platino, ó níquel. El catalizador puede ir soportado ó no soportado. Entre los soportes para catalizadores apropiados se incluyen carbón, sílica, alúmina, carburo de silicio, fluoruro de aluminio, y fluoruro de calcio. El paladio es particularmente apropiado para su uso en el proceso de la invención. Ejemplos de catalizadores de paladio se incluyen Pd negro (i.e., partículas finas de paladio metálico), Pd/C (i.e., paladio en un soporte de carbón), y Pd(OH)₂/C.

La fuente de hidrógeno es típicamente gas hidrógeno, opcionalmente en mezcla con un gas portador inerte ante el proceso de la invención (e.g., nitrógeno ó un gas noble tal como helio ó argon).

La hidrogenación puede llevarse a cabo en lotes ó continuamente en varios tipos de reactores tales como el reactor de lecho fijo ó un reactor de agitado de mezclas pastosas en la cual la mezcla del gas, solvente, la pirazina carboxamida II*, y el catalizador es continuamente agitada mediante un medio mecánico ó gaseoso. Un recipiente de reacción apropiado para una escala relativamente pequeña, ejemplo para hidrogenaciones por lotes, es un autoclave equipado con un agitador ó rocker para agitar la mezcla de reacción. En un proceso por lotes, el orden de adición de la pirazina carboxamida II, el solvente, y el catalizador de hidrogenación al recipiente de reacción no es crítico. Los componentes de la reacción pueden, por ejemplo, agregarse concurrentemente, ya sea al tiempo o por separado, ó pueden agregarse secuencialmente en cualquier orden. En una práctica, el Compuesto II pre-mezclado con el solvente sea carga en el recipiente de reacción seguido por la adición del catalizador. La hidrogenación puede luego realizarse cargando gas hidrógeno, opcionalmente en mezcla con uno ó más gases inertes, al recipiente que contiene la mezcla que comprende

111 110A

pirazina carboxamida II*, solvente, y catalizador, y luego agitar la mezcla bajo condiciones de reacción.

Cualquier cantidad de catalizador e hidrógeno pueden emplearse que resulte en la formación de por lo menos algo del Compuesto III* por supuesto, normalmente se desea la máxima conversión del Compuesto II* y el máximo rendimiento de Compuesto III*.

La captación de hidrógeno no es un parámetro crítico del proceso, aunque por lo menos se emplea típicamente una cantidad estequiométrica de gas hidrógeno.

La cantidad de catalizador empleado en el Paso A es apropiadamente por lo menos aprox. 0.01 moles por ciento de metal de transición (e.g., Pd), y típicamente en el rango entre aprox. 0,01 hasta aprox. 5 (e.g., desde aprox. 0,1 hasta aprox. 5) moles por ciento de metal de transición, con base en las moles totales de metal de transición y Compuesto II*. En una práctica, la cantidad de catalizador se encuentra en el rango entre aprox. 1 hasta aprox. 5 (e.g., desde aprox. 2 hasta aprox. 3) moles por ciento de metal de transición. En otra práctica, el catalizador comprende paladio (e.g., Pd/C ó Pd(OH)₂/C), y la cantidad de catalizador de paladio se encuentra en el rango entre aprox. 1 hasta aprox. 5 moles porcineto.

El rendimiento de la piperazina carboxamida III* en el Paso A puede ser por lo menos de aprox. 80% (e.g., desde aprox. 85% hasta aprox. 99%), y con frecuencia por lo menos aprox. 85% (e.g., desde aprox. 90% hasta aprox. 99 %)

El Paso B del proceso de la invención involucra la resolución de 1 isómero S-carboxamida de la piperazina carboxamida III racémica* resultante de la hidrogenación del paso A, vía la formación y separación de sales diastereoméricas sales. Entre los ácidos quirales apropiados de

uso en el Paso (b1) se incluyen las formas ópticamente activas del ácido tartárico, ácido mandélico, ácido alcanfórico, ácido 10-alcanforsulfónico, ácido piroglutámico, ácido O,O-diacetiltártarico, O,O-dibenzoiltártarico, ácido O,O-di-4-toluiltartárico, y derivados N-acetil de aminoácidos tales como N-acetilleucina. Un ácido quiral preferido es el (S)-alcanforsulfónico ó el (R)-alcanforsulfónico. El ácido quiral es especialmente el (S)-alcanforsulfónico, y la sal (S)-alcanforsulfonato cristalizada resultante del paso de cristalización (b2) es una sal mono- ó bis del isómero S.

El solvente puede tratarse de cualquier sustancia químicamente inerte orgánica ó inorgánica, ó combinaciones de éstas, las cuales puedan disolver el Compuesto III* y al ácido quiral. Entre los solventes apropiados se incluyen agua, alcoholes monohídricos C₁-C₆ (e.g., metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, n-pentanol, isopropanol, y sec-butil alcohol), alcoholes polihídricos C₂-C₈ (e.g., etilenglicol, propilenglicol, y glicerol), nitrilos C₂-C₄ (e.g., acetonitrilo y propionitrilo), terciaria amidas N,N-di-alquil C₁-C₆ de ácidos alquilcarboxílicos C₁-C₆ (e.g., DMF), etéres y di-éteres alifáticos C₂-C₆ (e.g., etil éter, MTBE y dimetoxietano), etéres y di-éteres cíclicos C₄-C₆ (e.g., THF y dioxano), y combinaciones de dos ó más de los anteriores. En una práctica, el solvente se selecciona del grupo conformado por alcoholes monohídricos C₁-C₆, etéres y di-éteres alifáticos C₂-C₆ y etéres y di-éteres cíclicos C₄-C₆. En un aspecto de la práctica precedente, el solvente es un alcohol tal como metanol ó etanol. En otra práctica, el solvente es la combinación de un alcohol monohídrico C₁-C₆ y un nitrilo C₁-C₄. En un aspecto de la práctica precedente, el solvente es una mezcla de etanol y acetonitrilo.

En otra práctica, el solvente es una mezcla que comprende agua y por lo menos un co-solvente orgánico. En un aspecto de esta práctica, el agua comprende por lo menos aprox. 2 volúmenes por ciento del solvente (e.g., desde aprox. 2 hasta aprox. 95 volúmenes por ciento) con base en el

volumen total del solvente. En otro aspecto de esta práctica, el solvente acuoso comprende desde aprox. 2 hasta aprox. 70 volúmenes por ciento (e.g., desde aprox. 5 hasta aprox. 50 volúmenes por ciento) de agua, en donde la porción restante del solvente es del co-solvente orgánico. Entre los co-solventes apropiados se incluyen los solventes orgánicos mencionados en el párrafo precedente. En una práctica, el co-solvente es un alcohol monohídrico C_1 - C_6 opcionalmente en combinación con un nitrilo C_1 - C_4 . En un aspecto de esta práctica, el solvente es agua, etanol, y acetonitrilo.

La cristalización del isómero S ó R como se mencionó en el Paso (b2) puede efectuarse usando técnicas convencional, tales como el enfriamiento de la solución ó la concentración de la solución vía vacío ó por remoción evaporativa del solvente, y opcionalmente el sembrado de la solución con la sal cristalina apropiada. Si los cristales resultantes son predominantemente del isómero S deseado, los cristales pueden luego separarse por filtración, seguida opcionalmente por lavado y secado de la torta de filtración. Si los cristales precipitados son predominantemente del isómero R, una sal que contiene predominantemente el isómero S puede obtenerse a partir del licor madre, tal como por remoción evaporativa ó al vacío del solvente.

El rendimiento del isómero S de la carboxamida en el Paso B puede encontrarse en un rango entre aprox. 20% hasta aprox. 40%, y es con frecuencia desde aprox. 30% hasta aprox. 40 %, con base en piperazina carboxamida racémica. (El rendimiento con base en el enantiomero deseado S es dos veces estos valores; i.e., desde aprox. 40% hasta aprox. 80%, y con frecuencia desde aprox. 60% hasta aprox. 80%.)

El Paso C del proceso de la invención involucra la ruptura de la sal cristalizada por tratamiento de la sal que contiene el isómero S con una base y secuencialmente ó concurrentemente el tratamiento del isómero S con un agente protector de nitrógeno para obtener la piperazina

carboxamida I*. Entre las bases apropiados para dicha ruptura del isómero S recuperado se incluyen las bases seleccionadas del grupo conformado por hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, óxidos de metales alcalinos, alcóxidos C₁-C₆ de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, óxidos de metales alcalinotérreos, hidróxidos de tetra(alquil C₁-C₄)amonio, y tri-(alquil C₁-C₄)aminas. Ejemplos de bases se incluyen hidróxidos, carbonatos, y óxidos de litio, sodio y potasio; metóxidos, etóxidos, y n- e isopropóxidos de litio, sodio, y potasio; hidróxido de tetrametil- y tetraetilamonio; trietilamina; y diisopropiletilamina. En una práctica, la base se selecciona del grupo conformado por hidróxidos metales alcalinos. En un aspecto de la práctica precedente, la base es NaOH ó KOH.

La base puede también ser una alcanolamina (e.g., etanolamina), una hidroxilamina (e.g., hidroxilamina per se, N-metilhidroxilamina, N,N-dimetilhidroxilamina, ó N-etilhidroxilamina), ó una diamina (e.g., etilendiamina, tetrametilendiamina, ó hexametilenediamina).

Un procedimiento típico puede emplear una base acuosa (e.g., NaOH acuoso), en donde la sal cristalizada se mezcla en forma de una pasta en un solvente orgánico y la pasta se mezcla en la base acuosa resultante en una solución ó en una mezcla bifásica, seguido por la adición de y reacción con el agente protector de nitrógeno (e.g., Boc₂O). La formación de la mezcla pastosa y la mezcla/solución bifásica es apropiadamente realizada a temperaturas en el rango entre aprox. 0 hasta aprox. 100⁰C, y es típicamente realizada a una temperatura de desde aprox. 10 hasta aprox. 60⁰C. En una práctica, la temperatura se encuentra en el rango entre aprox. 15 hasta aprox. 35⁰C. El solvente orgánico puede apropiadamente seleccionarse entre alcanos lineales y ramificados C₁-C₁₂, alcanos halogenados lineales y ramificados C₁-C₁₂, cicloalcanos C₁-C₁₀, hidrocarburos aromáticos C₆-C₁₄, dialquil etéres en donde cada alquil es independientemente un alquil C₁-C₁₀, dialcoxialcanos C₄-C₈, etéres y diéteres cíclicos C₄-C₈, éteres aromáticos C₆-C₈, dialquilketonas C₂-C₁₀

en donde cada alquil es independientemente alquil C_1-C_8 , alquil C_1-C_6 ésteres de ácidos alquilcarboxílicos C_1-C_6 , alquilalcoholes primarios C_1-C_{10} , alquilalcoholes secundarios C_3-C_{10} , alquilalcoholes terciarios C_4-C_{10} , amidas primarias de ácidos alquilcarboxílico C_1-C_6 , amidas secundarias N-alquil C_1-C_6 ó amidas terciarias N,N-di-alquil C_1-C_6 de ácidos alquilcarboxílicos C_1-C_6 , nitrilos alifáticos C_2-C_6 , nitrilos aromáticos C_7-C_{10} , y mezclas de éstos. Ejemplos de solventes son tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano (DCE), 1,1,2-tricloroetano (TCE), 1,1,2,2-tetracloroetano, ciclohexano, tolueno, o- y m- y p-xileno, etilbenceno, etil éter, MTBE, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano (DME), anisol, fenetol, acetona, metiletilcetona (MEK), acetato de metilo, acetato de etilo, IPAc, etanol, n- e iso-propanol, tert-butil alcohol, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo, y p-tolunitrilo.

Otro procedimiento típico puede emplear una base no acuosa, en donde la sal cristalizada se suspende en un solvente orgánico, opcionalmente incluyendo una pequeña cantidad de agua (e.g., desde aprox. 0 hasta aprox. 10 volúmenes por ciento) a manera de co-solvente, la suspensión se mezcla con una base orgánica, y la mezcla se agita hasta homogeneidad, seguido por la adición de y reacción con el agente protector de nitrógeno. La formación de la suspensión y de la mezcla homogénea se realiza apropiadamente a temperaturas en el rango entre aprox. 0 hasta aprox. 100°C , y es típicamente realizado a una temperatura de desde aprox. 10 hasta aprox. 60°C (e.g., desde aprox. 15 hasta aprox. 35°C). Entre los solventes orgánicos apropiados se incluyen los mencionados en el párrafo precedente. En una práctica, el solvente es una mezcla de nitrilos alifáticos C_2-C_4 y un alquil C_1-C_4 éster de un ácido alquilcarboxílico C_1-C_4 (e.g., una mezcla de acetonitrilo e isopropil acetate).

Normalmente se desea romper completaemnte la sal cristalizada de modo que se obtenga la base libre (S)-piperazina carboxamida. En

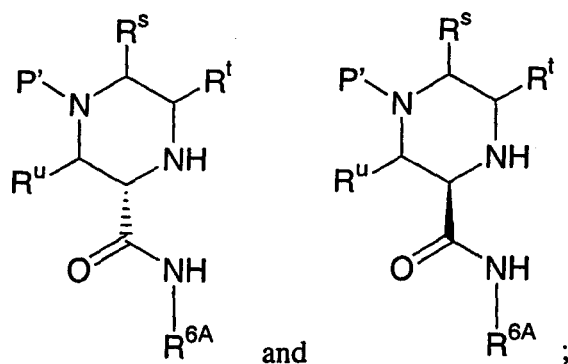
consecuencia, la base es típicamente empleada en una cantidad de por lo menos aprox. 2 equivalentes por equivalente de sal cristalizada.

El tratamiento con una base para romper la sal en el Paso C también incluye la elución de una solución de la sal cristalina a través de una columna de intercambio iónico apropiada, de tal forma que el ácido quirál y la piperazina amida eluyan por separado. La solución de la sal cristalina puede prepararse por disolución los cristales de la sal obtenidos en el Paso B en un solvente apropiado (e.g., los solventes antes mencionados en la descripción del Paso B). En el caso en donde los cristales de la sal deseada se encuentren presentes en el licor madre del Paso B (i.e., Paso (b4)), el licor madre puede pasarse directamente a través de la columna y evitar así el aislamiento del cristal de la sal. La piperazina carboxamida eluida puede luego hacerse reaccionar con un apropiado agente protector de nitrógeno para producir el Compuesto I*.

Si bien cualquier cantidad de agente protector de nitrógeno puede emplearse que resulte en la formación de por lo menos algo de Compuesto I*, la cantidad de agente típicamente empleado deber ser tal que pueda maximizar la conversión del isómero S de III* a I*. En consecuencia, la cantidad de agente protector de nitrógeno es apropiadamente por lo menos aprox. 1 equivalente por equivalente de III*. En una práctica, la cantidad de agente protector de nitrógeno se encuentra en el rango entre aprox. 1 hasta aprox. 1.5 equivalentes por equivalente de III*.

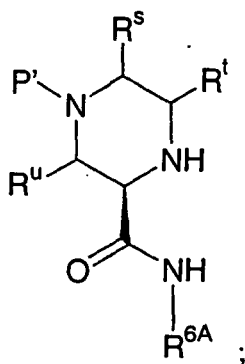
Rendimientos de por lo menos aprox. 85% (e.g., desde aprox. 90% hasta aprox. 99%) para el Compuesto I* puede obtenerse en el Paso C.

Otro aspecto de la invención es un proceso para racemizar una piperazina carboxamida ópticamente pura ó enriquecida seleccionada entre:



proceso que comprende el tratamiento de la piperazina carboxamida con una base fuerte en un solvente a una temperatura en el rango entre aprox. 0 hasta aprox. 250°C; en donde P' es ya sea hidrógeno ó un grupo protector de nitrógeno P como lo definido anteriormente; y R^{6a}, R^s, R^t y R^u corresponden a lo previamente definido. Entre las bases fuertes apropiadas se incluyen los hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos C₁-C₆ de metales alcalinos. Ejemplos de bases fuertes son los metóxidos, etóxidos, n- e iso-propóxidos, y los tert-butóxidos de litio, sodio, y potasio. Entre los solventes apropiados se incluyen los solventes orgánicos antes mencionados para el Paso C. La temperatura de reacción típicamente oscilará en el rango entre aprox. 40 hasta aprox. 120°C.

En una práctica del proceso de racemización, la piperazina carboxamida de partida es el isómero R:



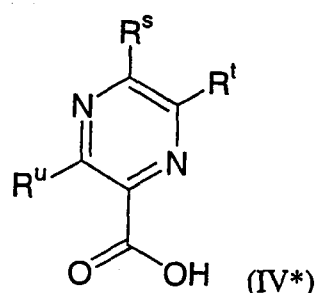
El licor madre del Paso (b3) ó los cristales de la sal obtenidos en el Paso (b4) pueden ser una fuente de isómero R, en donde la sal diastereomérica que contiene el isómero puede romperse por tratamiento con una base de la misma manera como se describió en el Paso C para el isómero S, para producir así el isómero R. Después de racemizada la piperazina

118 ~~118~~

carboxamida, puede someterse al proceso de resolución como se describe en el Paso B anterior para obtener cantidades adicionales del isómero S deseado.

Una práctica de la invención es un proceso que comprende los Pasos A, B y C antes mencionados, y los cuales comprenden adicionalmente:

(Z) reacción de un ácido pirazinocarboxílico de Fórmula (IV*):



con $R^{6A}NH_2$, ó una sal ácida de éste, en presencia de un agente de acoplamiento para obtener la pirazina carboxamida II*;

en donde R^{6A} , R^s , R^t y R^u corresponden a lo previamente definido.

Entre las sales acidas de la amina, $R^{6A}NH_2$, de uso apropiado en el Paso Z se incluyen las sales de ácidos inorgánicos (e.g., HCl, ácido sulfúrico, ácido nítrico, etc.) y los ácidos orgánicos (e.g., ácido acético, ácido trifluoroacético, ácidos alquil y aril sulfónico, etc.)

Si bien cualquier cantidad de Compuesto IV* puede emplearse que resulte en la formación de por lo menos una cantidad de Compuesto II*, la máxima conversión del Compuesto IV* y el máximo rendimiento del Compuesto II* es los normalmente deseado. En consecuencia, la cantidad de Compuesto IV* típicamente empleada en el Paso Z es por lo menos aprox. un equivalente por equivalente de la amina. En una práctica, la cantidad de Compuesto IV* se encuentra en el rango entre aprox. 0.5 hasta aprox. 5 equivalentes por equivalente de amina. En otra práctica, la

cantidad de Compuesto IV* se encuentra en el rango entre aprox. 0,9 hasta aprox. 2 (e.g., desde aprox. 1 hasta aprox. 1,5) equivalentes por equivalente de amina.

El agente de acoplamiento en el Paso Z puede tratarse de cualquier compuesto orgánico que facilite la amidación del grupo ácido carboxílico en IV* por parte de $R^{6A}NH_2$. Entre los agentes de acoplamiento apropiados se incluyen carbodiimidas (e.g., tales como dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, EDC, y similares), N,N'-carbonildiimidazol, $POCl_3$, $TiCl_4$, SO_2ClF , y clorosulfonil isocianato. En una práctica, el agente de acoplamiento es el EDC. En un aspecto de la práctica precedente, el agente de acoplamiento es el EDC en combinación con HOBT.

Si bien cualquier cantidad de agente de acoplamiento puede emplearse que resulte en la formación de por lo menos algo del Compuesto II*, la máxima conversión del Compuesto IV* y el máximo rendimiento del Compuesto II* es normalmente los deseado. En consecuencia, la cantidad de agente de acoplamiento típicamente empleado en el Paso Z es por lo menos aprox. un equivalente por equivalente de IV*. En una práctica, la cantidad de agente de acoplamiento se encuentra en el rango entre aprox. 1 hasta aprox. 5 equivalentes por equivalente de IV*. En otra práctica, la cantidad de agente de acoplamiento se encuentra en el rango entre aprox. 1 hasta aprox. 2 equivalentes por equivalente de IV*.

La amidación del Compuesto IV* puede realizarse en un amplio rango de temperaturas, aunque la temperatura es típicamente en el rango entre aprox. -20 hasta aprox. $150^{\circ}C$ (e.g., desde aprox. -15 hasta aprox. $120^{\circ}C$). En una práctica, la temperatura se encuentra en el rango entre aprox. -5 hasta aprox. $65^{\circ}C$. En otra práctica, la temperatura es desde aprox. 0 hasta aprox. $50^{\circ}C$. En otra práctica más, la temperatura va desde aprox. 10 hasta aprox. $35^{\circ}C$.

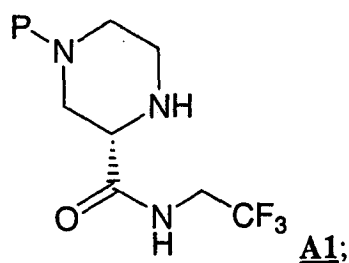
En un procedimiento típico, el ácido pirazinocarboxílico IV* se disuelve, dispersa ó suspende en un solvente orgánico, seguido por la adición secuencial de la amina y el agente de acoplamiento. La mezcla se mantiene a la temperatura de reacción durante un período suficiente como para lograr la máxima conversión, después de lo cual el producto amidado se recupera de la mezcla de reacción mediante procedimientos de convencional separación y aislamiento.

Entre los solventes orgánicos apropiado de uso en el Paso Z se incluyen los alcanos C₁-C₁₂ lineales y ramificados, alcanos halogenados lineales y ramificados C₁-C₁₂, cicloalcanos C₅-C₁₀, hidrocarburos aromáticos C₆-C₁₄, dialquil éteres en donde cada alquil es independientemente un alquil C₁-C₁₀, dialcoxialcanos C₄-C₈, éteres y diéteres cíclicos C₄-C₈, éteres aromáticos C₆-C₈, dialquilcetonas C₂-C₁₀ en donde cada alquil es independientemente alquil C₁-C₈, alquil C₁-C₆ ésteres de ácido alquilcarboxílicos C₁-C₆, alquilalcoholes primarios C₁-C₁₀, alquilalcoholes secundarios C₃-C₁₀, alquilalcoholes terciarios C₄-C₁₀, amidas primarias de ácidos alquilcarboxílico C₁-C₆, amidas secundarias N-alquil C₁-C₆ ó amidas terciarias N,N-di-alquil C₁-C₆ de ácidos alquilcarboxílicos C₁-C₆, nitrilos alifáticos C₂-C₆, nitrilos aromáticos C₇-C₁₀, y mezclas de éstos.

Si se desea, el progreso de la reacción en cualquiera o en todos los Pasos Z, A, B y C puede seguirse por monitoreo de la desaparición de un reactante (e.g., Compuesto II* ó H₂ en el Paso A) y/o la aparición del producto (e.g., III* en el paso A) usando técnicas analíticas como TLC, HPLC, RMN ó GC.

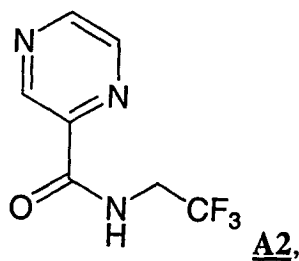
Rendimientos de por lo menos aprox. 70% (e.g., desde aprox. 70% hasta aprox. 90%) para la pirazina carboxamida II* pueden obtenerse en el Paso Z, y rendimientos desde aprox. 85% hasta aprox. 95% puede con frecuencia también obtenerse.

Otra práctica del proceso de la invención es un proceso para preparar una piperazina carboxamida nitrógeno-protégida de Fórmula A1:

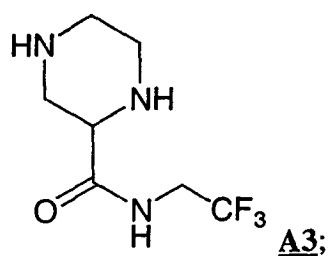


en donde P es un grupo protector de nitrógeno, y en donde el proceso comprende:

(A) hidrógenación de una pirazina carboxamida de Fórmula A2:



en un solvente y en presencia de un catalizador del tipo metales de transición para obtener así una piperazina carboxamida de Fórmula A3:



(B) resolución de la isómero *S*-carboxamida del Compuesto A3 por:

(bi) formación de una solución que comprende el Compuesto A3, ácido (*S*)-alcanforsulfónico, y el solvente; y

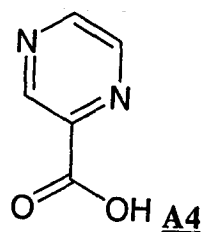
(b2) cristalización a partir de la solución de una sal la cual contiene predominantemente el isómero S; y

(C) ruptura de la sal cristalina separada del isómero S-carboxamida por tratamiento de la sal con una base, y tratamiento de la base libre resultante del isómero S con un agente protector de nitrógeno para obtener así la piperazina carboxamida A1.

Las condiciones generales de reacción y los procedimientos, la elección de los solventes, la selección y/o cantidades de reactantes y reactivos descritos en los Pasos A, B y C se aplican para los Pasos A, B y C de esta práctica. La cristalización en el Paso (b2) puede opcionalmente ayudarse por sembrado de la solución con la sal (S)-alcanforsulfonato del isómero (S). El exceso enantiomérico de la sal resultante puede mejorarse por (i) formación de mezcla pastosa de la sal en un sistema solvente que comprenda acetonitrilo, etanol y agua (e.g., desde aprox. 50 hasta aprox. 95 volúmenes por ciento de acetonitrilo, desde aprox. 49 hasta aprox. 4 volúmenes por ciento etanol, y desde aprox. 1 hasta aprox. 5 volúmenes por ciento de agua; otros ejemplos: desde aprox. 1:1 hasta aprox. 15:1 (v/v) de acetonitrilo:95% de etanol), (ii) la maduración de la mezcla pastosa por calentamiento durante a período de tiempo (e.g., a una temperatura desde aprox. 50 hasta aprox. 90°C durante por lo menos aprox. una hora), y luego (iii) enfriamiento de la mezcla pastosa (e.g., a una temperatura en el rango entre aprox. 0 hasta aprox. 30°C). Los cristales resultantes presentan un ee incrementado y pueden recuperarse por medios convencionales (e.g., filtración, lavado con el solvente de la mezcla pastosa, y secado).

Otra práctica del proceso es un proceso que comprende los Pasos A, B y C antes mencionados la práctica precedente, y el cual comprende adicionalmente:

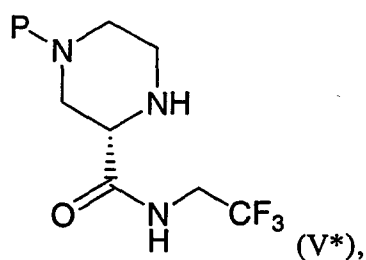
(Z) reacción de un ácido pirazinocarboxílico de Fórmula A4:



con $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, ó con una sal ácida de éste, en presencia de EDC y HOBT para obtener así la pirazina carboxamida A2.

Las condiciones generales de reacción y los procedimientos, la elección de los solventes, la selección y/o cantidades de reactantes y reactivos descritos anteriormente para el Paso Z se aplican al Paso Z de esta práctica..

Otra práctica de la presente invención es un compuesto de Fórmula (V*):

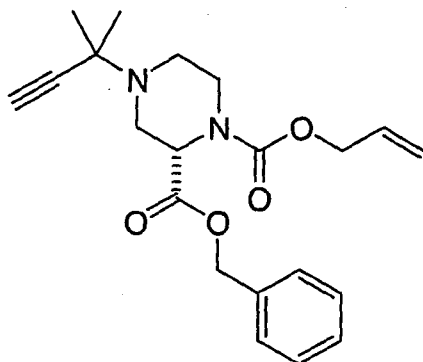


en donde P es un grupo protector de nitrógeno. En un aspecto de esta práctica, P es Boc.

Los siguientes ejemplos tienen un carácter meramente ilustrativo de la invención y sus prácticas. No debe considerarse que los ejemplos limitan el alcance o espíritu de la invención.

mL), se secaron (MgSO_4) y concentraron *al vacío*, para producir así 44,9 g de un aceite amarillo. Este material se disolvió en 400 mL de DMF, a lo cual siguió la adición de CsHCO_3 (14,8 g, 76., mmol) y Cs_2CO_3 (14,3 g, 44,2 mmol). A esta mezcla se agregó bromuro de bencilo (14,2 mL, 120 mmol). Después de 20 horas a temperatura ambiente, se agregó una alícuota adicional de bromuro de bencilo (5,50 mL, 46,2 mmol). Después de 4 horas más a temperatura ambiente, la reacción se extinguió mediante la adición de 200 mL de NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 mL x 2). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O (300 mL x 2) y salmuera (300 mL), se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío para obtener así 55,2 g de un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash (5% acetato de etilo en diclorometano) produjo el compuesto del título a manera de un aceite claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 7,35 (s, 5H), 5,90 (m, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,70 (m, 5H), 3,95 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,10 (dt, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

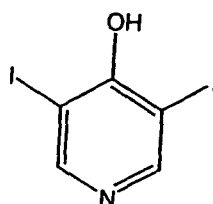
Paso B



Al intermediario preparado en el Paso A (28,0 g, 69,9 mmol) en 400 mL de diclorometano se agregaron 200 mL de ácido trifluoracético a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la solución se vertió lentamente sobre 1 L de NaHCO_3 acuoso saturado. A esta mezcla se agregó 2,5 N NaOH acuoso hasta que la capa acuosa tuvo un pH de 7. La capa orgánica se extrajo, se secó (Na_2SO_4), y concentró al vacío para producir así un aceite claro. A 5,75 g (19,6 mmol) de esel intermediario en 50 mL de THF se agregaron 194 mg (2,00 mmol) CuCl . La mezcla se enfrió a 0°C , y se agregó 3-cloro-3-metil-1-butino (2,20 mL, 19,6 mmol)

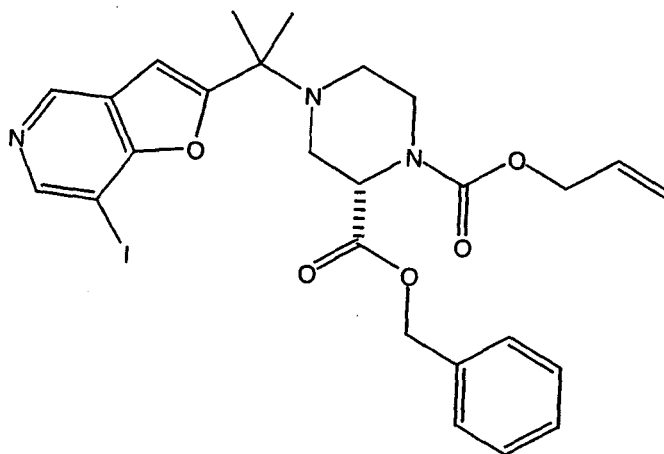
vía una jeringa, a lo cual siguió la adición de Cu en polvo (124 mg, 2,00 mmol) y trietilamina (6,00 mL, 43,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró luego a través de celite, y la solución se diluyó con acetato de etilo (300 mL), y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (300 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y concentró *al vacío* para producir así un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash (20% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un aceite claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,39 (s, 5H), 5,92(m, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,80 (d, 1H), 4,62 (dd, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,28 (dt, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Paso C



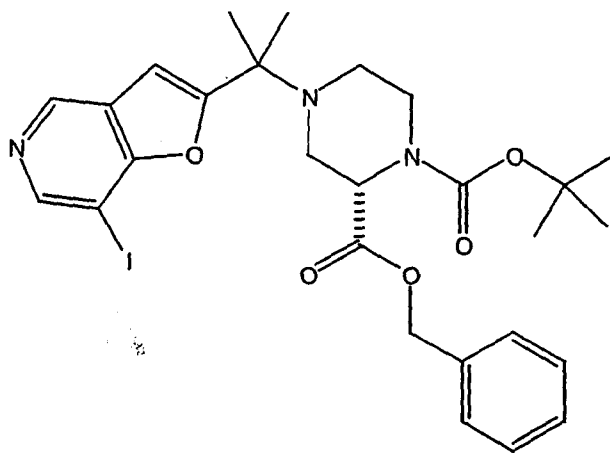
A una solución de 4-hidroxipiridina (10,0 g, 105 mmol) en 200 mL de metanol se agregó N-yodosuccinimida (47,1 g, 210 mmol). La solución se calentó a reflujo por 3 horas, y el precipitado resultante se filtró caliente. El filtrado se secó al vacío, para producir así el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) 8,25 (s, 2H), 2,50 (s, 1H).

Paso D



A una solución del intermediario preparado en el Paso B (4,30 g, 11,6 mmol) en piridina (150 mL) se agregó el intermediario preparado en el Paso C (4,03 g, 11,6 mmol). A esta solución se agregó Cu_2O (2,50 g, 17,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se extinguió mediante la adición de 200 mL de NaHCO_3 acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x2). Las capas orgánicas se lavaron con 10% de NH_4OH acuoso (300 mL x3) y salmuera (300 mL), se secaron (MgSO_4), y concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía flash (45% acetato de etilo en hexano produjo el compuesto del título a manera de una goma amarilla. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,30 (s, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,27 (m, 4H), 4,76 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,27 (dt, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,23 (dq, 1H), 1,93 (s, 6H).

Paso E

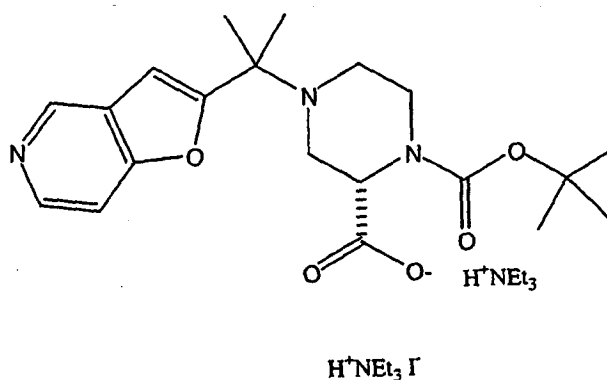


A una solución de tris(dibencilidinoacetona)dipaladio(0) (371 mg, 0,405 mmol) en 50 mL de THF se agregó 1,4-bis(difenilfosfino)butano (466 mg, 0,810 mmol). Después de agitación por 20 min a temperatura ambiente, esta solución se agregó vía cánula a una solución del intermediario del Paso D (4,77 g, 8,10 mmol) y ácido tiosalicílico (1,87 g, 12,1 mmol) en 50 mL de THF. Después de 1 hora a temperatura ambiente la reacción se diluyó con 1 L de dietil éter y se extrajo con 1% de HCl acuoso (250 mL x3). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con exceso de NaHCO_3 acuoso saturado, y la suspensión

resultante se extrajo con acetato de etilo (500 mL x2). Estas capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (MgSO_4), y se concentraron *al vacío* para producir así 4,26 g de un sólido amarillo. Este material se disolvió en 800 mL de diclorometano. A esta solución se agregó trietil amina (1,47 mL, 10,5 mmol), di-*tert*-butildicarbonato (2,03 g, 9,29 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (aprox.. 20 mg). Después de 1 hora a temperatura ambiente la reacción se extinguió mediante la adición de 500 mL de NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL x3), las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, para producir así 5,109 g de un sólido amarillo.

La purificación por cromatografía flash (20% acetato de etilo en diclorometano) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,69 (m, 2H), 7,35 (s, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,20 (dt, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

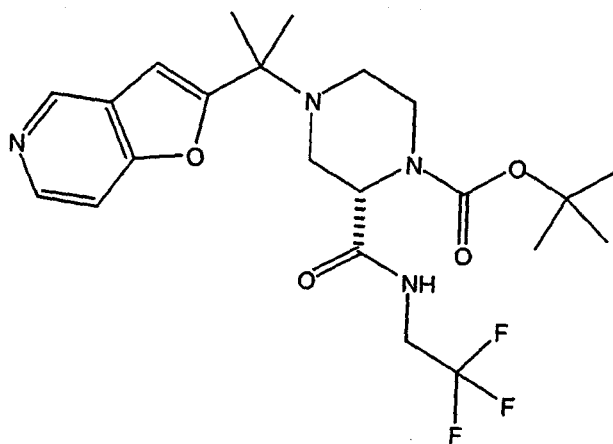
Paso F



A una solución del intermediario del Paso E (3,41 g, 5,63 mmol) en metanol (100 mL) se agregó trietilamina (1,96 mL, 14,1 mmol) y 10% de $\text{Pd}(0)$ sobre carbón (200 mg). El recipiente de reacción se cargó con 1 atmósfera de H_2 y se agitó a temperatura ambiente. Unos 200 mg adicionales de 10% $\text{Pd}(0)$ sobre carbón se agregaron después de 24, 48, 56 y 64 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró luego a

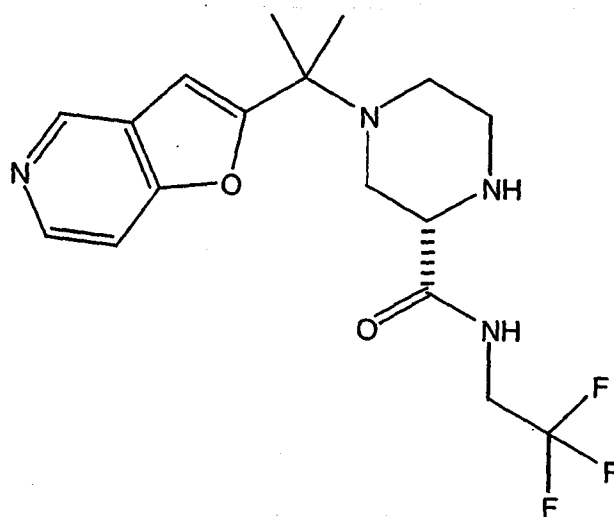
de celite y se concentró al vacío para producir así el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,65 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,08 (q, 12 H), 2,85 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,55 (t, 18 H), 1,40 (s, 15H).

Paso G



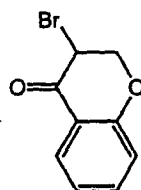
A una solución del intermediario obtenido en el Paso F (200 mg, 0,278 mmol) en diclorometano (3 mL) se agregó trietilamina (116 μL , 0,834 mmol), trifluoroetilamina (33,2 μL , 0,420 mmol), HOAT (41,6 mg, 0,306 mmol) y EDC (58,6mg, 0,306 mmol). Después de 12 horas a temperatura ambiente se concentró la solución en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía flash (30% de diclorometano en acetato de etilo) para obtener así el compuesto del título a manera de un aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,86 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,20 (t, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,38 (s, 9H). HPLC-MS (ES) 471,4 ($\text{M}+1$).

Paso H



A una solución del intermediario obtenido en el Paso G (135 mg, 0,278 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2,5 mL). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL x 2) y se concentró *al vacío*, para producir así el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. Este se utilizó sin más purificación.

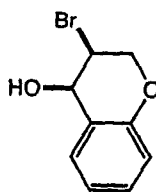
Paso I



A una solución de 4-cromanona (10g, 67,49 mmol) en 400 mL de diclorometano a 0 °C se agregó bromo (4,45 mL, 86,39 mmol) lentamente gota a gota. La reacción se monitoreó por medio de TLC. Después de media hora la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 mL) y se lavó con agua (300 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró. El producto resultante se disolvió en HOAc (100 mL) y se agregó sulfito de sodio (8 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se monitoreó

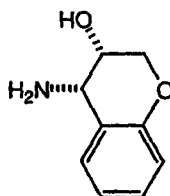
por medio de TLC. Después de 48 horas la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,63 (m, 4H)

Paso J



A una solución de 3-bromo-4-cromanona (2 g, 8,81 mmol) en metanol (20 mL) se agregó borohidruro de sodio (0,4 g, 10,57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por medio de TLC. Después de 2 horas el solvente fue retirado *al vacío* y luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,38 (m, 2H).

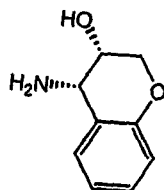
Paso K



A una solución de 3-bromo-4-cromanol (2 g, 8,72 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó ácido sulfúrico concentrado (1 mL, 17,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C - 50 °C durante 18 horas. El solvente se retiró *al vacío*. Luego se agregó agua (10mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 5 horas la se enfrió la mezcla de

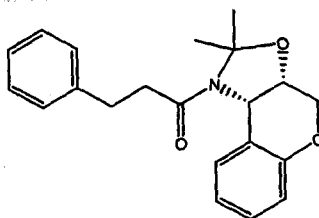
reacción hasta la temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 12-13 mediante adición gota a gota de hidróxido de sodio acuoso al 50%. El producto se extrajo con tetrahidrofuran tres veces. La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, se filtró y se concentró *al vacío* to dar el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,93, (t, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,84 (m, 1H).

Paso L



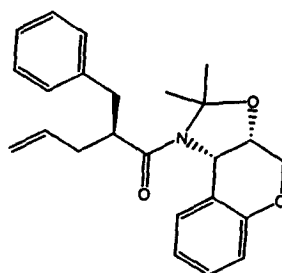
A una suspensión del 4-amino-3-cromanol racémico en etanol (35 mL por gramo de 4-amino-3-cromanol) se agregó 1,0 equivalentes de (*S*)-(+)-ácido mandélico. La suspensión se calentó a 70°C hasta que se formara una solución homogénea. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se formaron cristales blancos. Después de filtrar los cristales blancos se disolvieron en una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N y el producto en solución se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, se filtró y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título a manera de un sólido blanco. La pureza del compuesto fue verificada mediante quiral HPLC con Crownpak CR+ extracto de columna con solución de ácido perclórico de pH 1,0. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,93, (t, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,84 (m, 1H).

Paso M



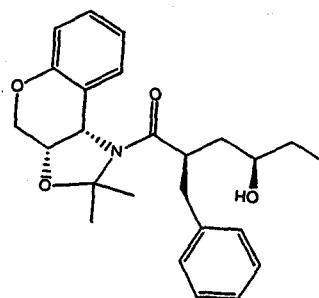
A una solución del intermediario obtenido en el Paso L (5,97 g, 36,2 mmol) en THF (200 mL) se agregó ácido hidrocinámico (5,43 g, 36,2 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C, y se agregó HOBt (5,23 g, 39,8 mmol), a lo cual siguió EDC (7,63 g, 39,8 mmol), y trietilamina (15,1 mL, 108 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 72 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 500 mL de 1,5 N de HCl acuoso, y se diluyó con 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 200 mL de HCl 1,5 N acuoso, NaHCO₃ (200 mL) acuoso saturado, y salmuera (200 mL), se secó (MgSO₄), y concentró *al vacío* para producir así 16,0 g de un sólido blanco. Este material se disolvió en 400 mL de una mezcla 1:1 de TIF y 2,2-dimetoxipropano. A esta solución se agregaron 100 mg de *p*-de ácido toluenosulfónico, y la reacción se calentó a reflujo por 6 horas. La reacción se enfrió luego hasta la temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de NaHCO₃ (400 mL) acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (400 mL x2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (MgSO₄), y se concentraron *al vacío*, para producir así 12,3 g de un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash (30% acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7,25 (m, 7H), 6,82 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Paso N



A una solución del intermediario obtenido en el Paso N (6,36 g, 18,9 mmol) en THF (180 mL) se agregó bromuro de alilo (1,80 mL, 18,9 mmol). La solución se enfrió a 22 °C, y se agregó hexametildisililazida de litio (20,8 mL de una solución 1,0 N en THF, 20,8 mmol). Después de 10 min la reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl (100 mL) acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x2). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO_3 (200 mL) acuoso saturado, salmuera (200 mL), se secaron (MgSO_4), y se concentraron *al vacío*. El aceite resultante se purificó por medio de cromatografía flash (25% de acetato de etilo en hexano) para producir así el compuesto del título a manera de una goma blanca. La RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) indicó una mezcla de rotámeros 5:1: 7,30 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

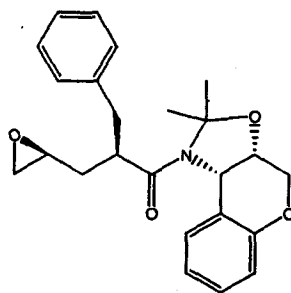
Paso O



A una solución del intermediario obtenido en el Paso N (6,10 g, 16,2 mmol) en 200 mL de acetato de etilo se agregaron 200 mL de 0,5 NaHCO_3 acuoso. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se agregó N-yodosuccinimida se agregó en una porción sencilla. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó 24 hr. La reacción se diluyó luego con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 mL x2) 1 N, y salmuera (300 mL), se secó (MgSO_4), y se concentró *al vacío*, para producir así un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash (30% acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. La RMN ^1H (CDCl_3 ,

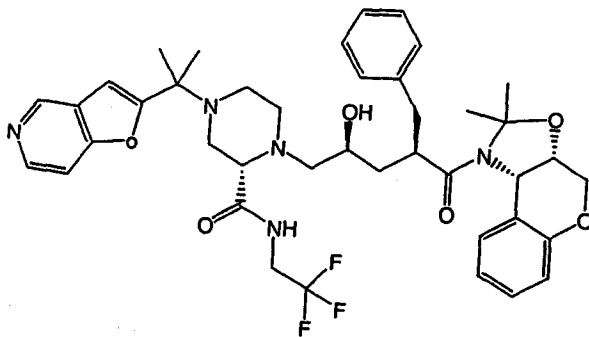
300 MHz) indicó a 5:2 mezcla de rotámeros: 7,30 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,92 (d, 0,3H), 5,58 (d, 0,7H), 4,45 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,40 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,49 (d, 2H), 1,29 (s, 3H).

Paso P



A una solución del intermediario obtenido en el Paso O (7,71 g, 14,8 mmol) en acetato de etilo (300 mL) se agregó metóxido de sodio (5,07 mL de una solución al 25% en metanol, 22,2 mmol). Después de 10 minutos la reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO_3 (300 mL) acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó (MgSO_4), y se concentró *al vacío* para producir así el compuesto del título a manera de un goma blanca. Está se utilizó sin más purificación. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) indicó una mezcla de 5:2 de rotámeros: 7,30 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,89 (d, 0,3H), 5,40 (d, 0,7H), 4,40 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (dd, 0,7H), 2,40 (dd, 0,3H), 2,20 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,49 (d, 1H), 1,29 (s, 3H).

Paso Q



A una solución del intermediario obtenido en el Paso P (1,34 g, 3,41 mmol) en 2-propanol (30 mL) se agregó el intermediario obtenido en el Paso H (1,15 g, 3,10 mmol). La solución se calentó a reflujo por 7 horas, luego enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*, para producir así 2,82 g de un aceite negro. La purificación por cromatografía flash (5% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) indicó una mezcla de 4:1 de rotámeros: 9,40 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,68 (m, 4H), 5,90 (d, 0,3H), 5,69 (d, 0,7H), 4,43 (dd, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (s, 3H).

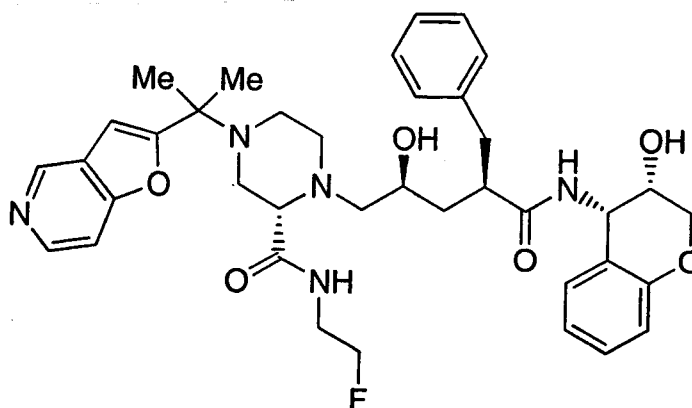
Paso R ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida
piperazinopentanamida

El intermediario obtenido en el Paso O (558 mg, 0,731 mmol) se disolvió en metanol saturado con HCl gaseoso (40 mL). Después de agitar 12 horas a temperatura ambiente la reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 mL x 4). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío* para producir así 518 mg de un sólido amarillo. La purificación por cromatografía flash produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,11 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,15 (dd, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,46 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,11 (d, $J = 11,6$ Hz,

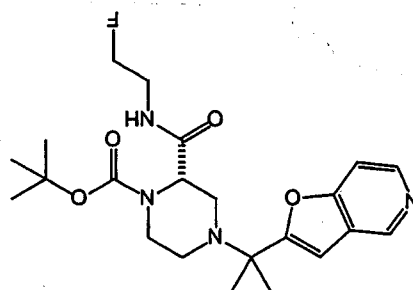
1H), 2,85 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 2,10 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 1,90 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,57 (s, 8H); HPLC-MS (ES) 724,6 (M+1).

EJEMPLO 2

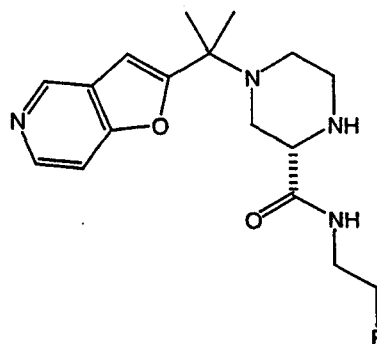
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-2-[[(2-fluoroetil)amino]carbonil]-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida



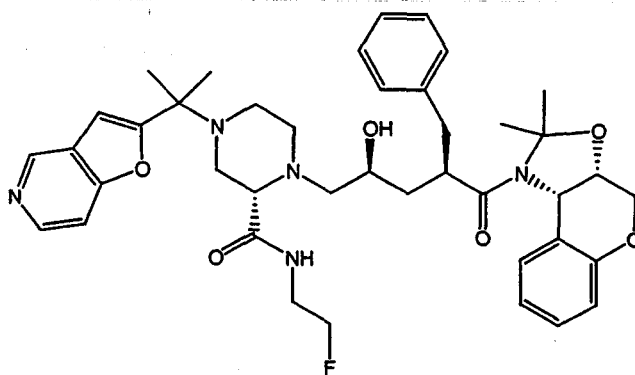
Paso A



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, comenzando con el intermediario preparado como en el Ejemplo 1, Paso F (394 mg, 0,548 mmol) y 2-fluoroetilamina clorhidrato (70,9 mg, 0,712 mmol). La purificación por cromatografía flash (acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un aceite claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,25 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,43 (s, 9H); HPLC-MS (ES) 435,1 (M+1).

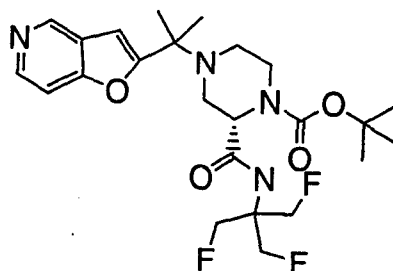
Paso B

A una solución del intermediario obtenido en el Paso A (220 mg, 0,507 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2,5 mL). Después de 2 horas a temperatura ambiente la reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO_3 (20 mL) acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL x2) y se concentró al vacío, para producir así la piperazina libre a manera de un sólido blanco. Esta se utilizó sin purificación adicional.

Paso C

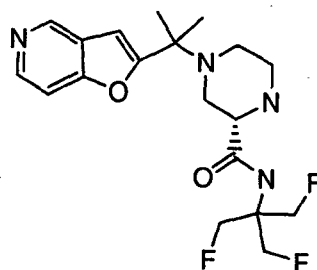
A una solución del intermediario preparado en el Paso B (91,2 mg, 0,273 mmol) en 2-propanol se agregó el intermediario obtenido en el Ejemplo 1, Paso P (107 mg, 0,273 mg) en la forma descrita en el Ejemplo 1, Paso Q. La purificación por cromatografía flash (2,5% metanol, 5% trietilamina en acetato de etilo) produjo el compuesto del título.
HPLC-MS (ES) 728,2 (M+1).

Paso A



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso G, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso F (388 mg, 0,540 mmol) y 2-fluoro-1,1-bis-(fluorometil)etilamina clorhidrato (preparado según lo descrito por Ok, D.; Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P. T.; *Tetrahedron Lett* 1999,40,3831-3834). (115 mg, 0,702 mmol). La purificación por cromatografía flash (acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un aceite claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,85 (m, 6H), 4,60 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

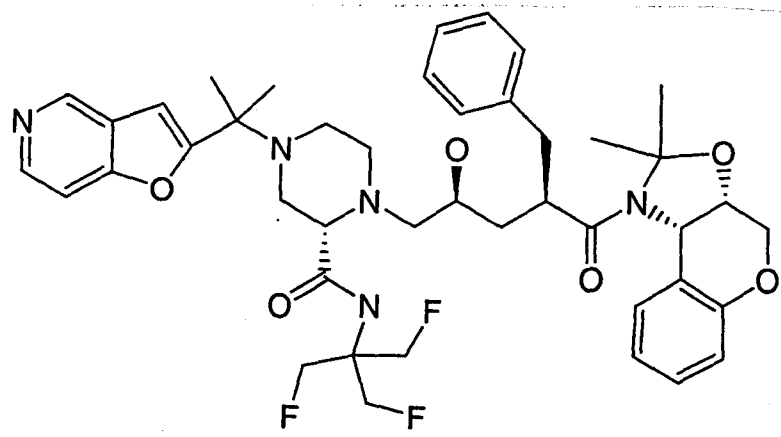
Paso B



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso B, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 3, Paso A (209 mg, 0,419 mmol), para producir así el compuesto del título a manera de un aceite claro. Este se utilizó sin purificación adicional.

141 740

Paso C



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 3, Paso B (158 mg, 0,397 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso P (156 mg, 0,397 mmol). La purificación por cromatografía flash (5% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) indicó una mezcla de 4:1 de rotámeros: 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 5,90 (d, 0,2H), 5,70 (d, 0,8 H), 4,93 (s, 3H), 4,80 (s, 3H), 4,42 (dd, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,78 (t, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 792,2 (M+1).

Paso D (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzofuran-4-il)-2-[[[2-fluoro-1,1-bis(fluorometil)etil]-amino]carbonil]-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida

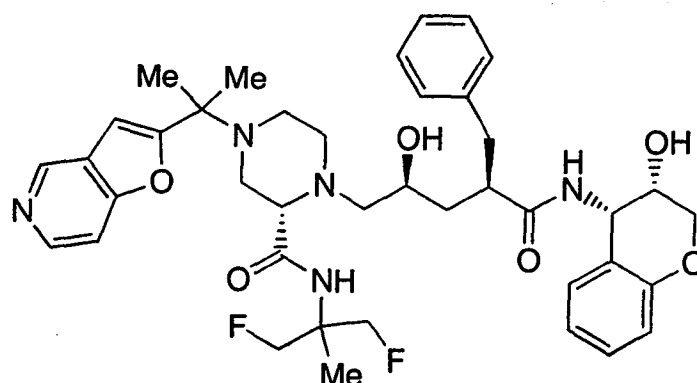
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 3, Paso C (31,6 mg, 40,0 μmol). La purificación mediante TLC preparativa (5% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 9,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22

142 747

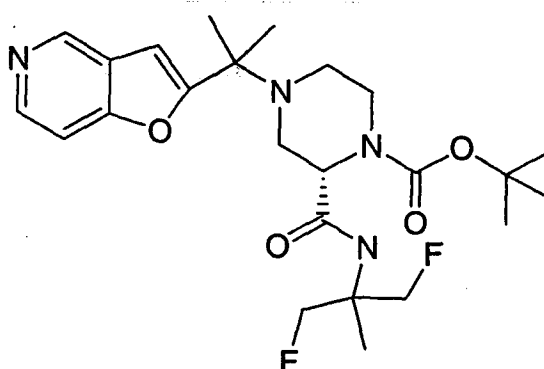
(m, 5H), 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,15 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,95 (s, 3H), 4,83 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,18 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 752,2 (M+1).

EJEMPLO 4

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-2-[[[1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida



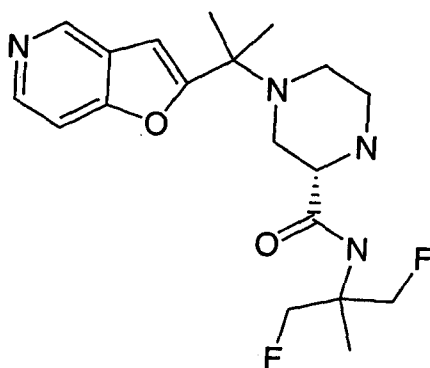
Paso A



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso G, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso F (394 mg, 0,548 mmol) y 2-fluoro-1-(fluorometil)-1-metiletil amina clorhidrato (preparado según lo descrito en Ok, D.;

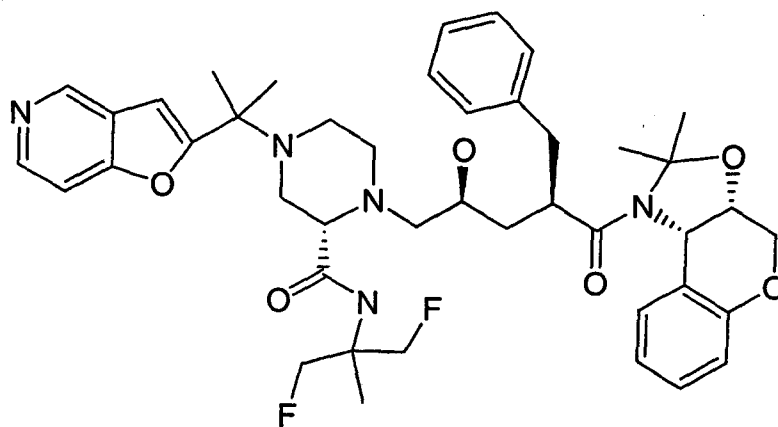
Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P. T.; *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 3831-3834) (117 mg, 0,713 mmol). La purificación por cromatografía flash (acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (m, 5H), 4,00 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,10 (t, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,18 (t, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso B



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso B, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 4, Paso A (190 mg, 0,396 mmol), para producir así el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. Este se utilizó sin purificación adicional.

Paso C



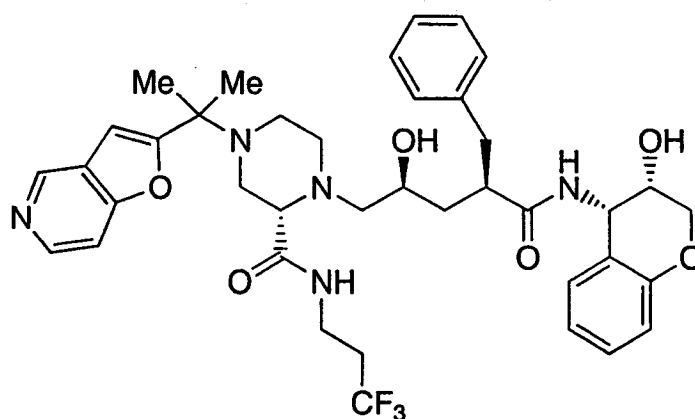
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 4, Paso B (146 mg, 0,383 mmol), y el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso P (151 mg, 0,383 mmol). La purificación por cromatografía flash (5% metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un aceite claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) indicó una mezcla de 5:1 de rotámeros: 8,94 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,65 (m, 3H), 5,90 (d, 0,2 H), 5,70 (d, 0,7H), 4,75 (m, 3H), 4,64 (m, 3H), 4,43 (dd, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (d, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 774,2 (M+1).

Paso D $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ -2-[[[1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α :(fenilmetil)-1- piperazinopentanamida

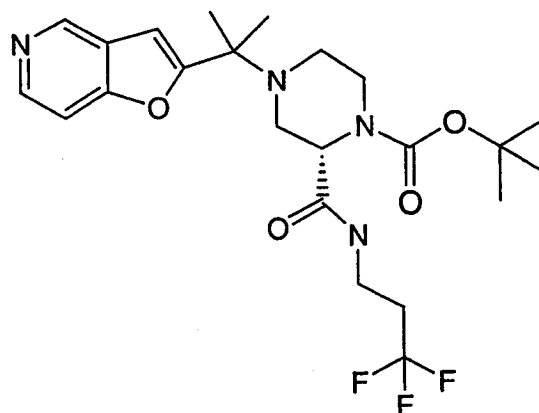
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 4, Paso C (82,4 mg, 107 μmol). La purificación mediante TLC preparativa (5% metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,91 (s, 2H), 8,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,14 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,75 (quinteto, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,63 (quinteto, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,12 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,89 (m, 6H), 2,67 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,90 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 734,2 (M+1).

EJEMPLO 5

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[3,3,3-trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

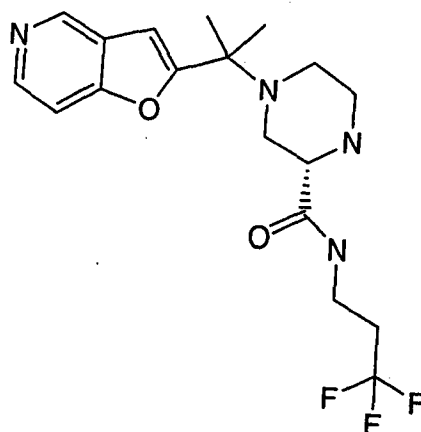


Paso A



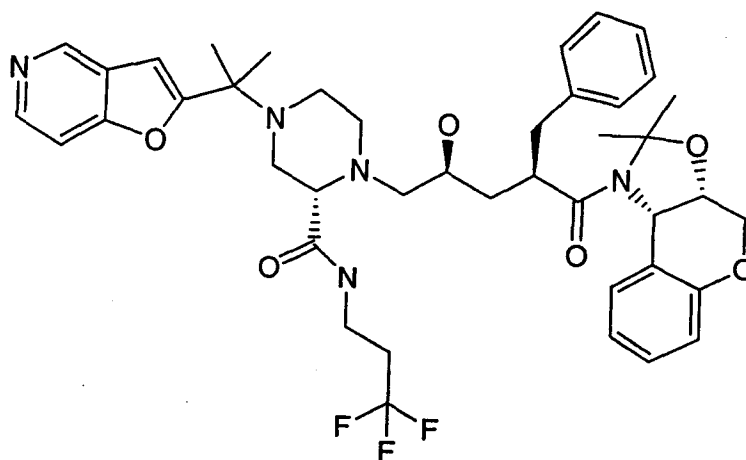
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso G, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso F (400 mg, 0,556 mmol), y 3,3,3-trifluoropropilamina clorhidrato (109 mg, 0,729 mmol). La purificación por cromatografía flash (25% de hexano en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,46 (d 1H), 7,37 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,59 (m, 3H), 2,90 (m, 2H, 2,41 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); HPLC-MS (ES) 485,2 (M+1).

Paso B



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso B, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 5, Paso A (266 mg, 0,550 mmol), para producir así el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. Este se utilizó sin purificación adicional.

Paso C



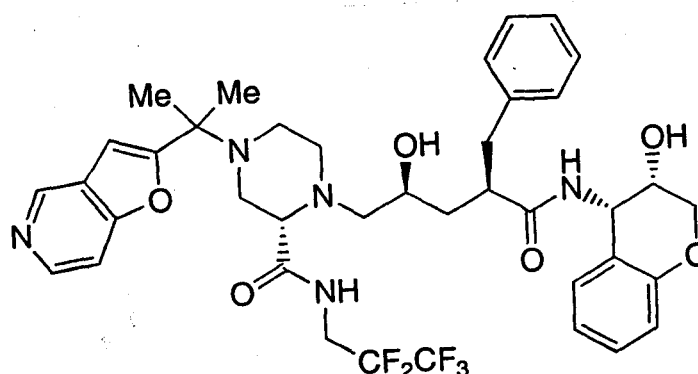
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 5, Paso B (102 mg, 0,266 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso P (106 mg, 0,271 mmol). La purificación por cromatografía flash produjo el compuesto del título. HPLC-MS (ES) 778,3 (M+1).

Paso D $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ - N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)4-(1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[($3,3,3$ -trifluoropropil)-amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

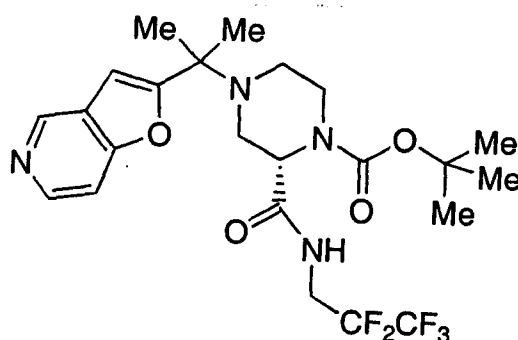
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 5, Paso C. La purificación por cromatografía flash (5% metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 3,9$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 2,95 (t, $J = 10,3$ Hz, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,87 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 738,3 ($M+1$).

EJEMPLO 6

$(\alpha R, \gamma S, 2S)$ - N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[($2,2,3,3,3$ -pentafluoropropil)amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida

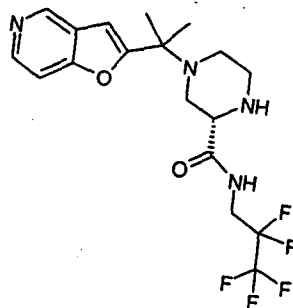


Paso A



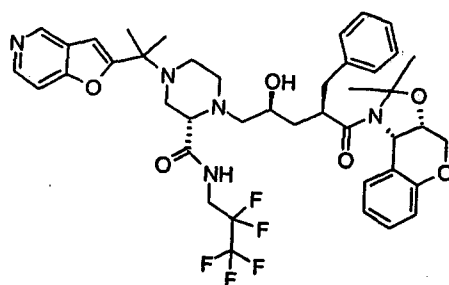
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso G, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso F (400 mg, 0,556 mmol), y 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (109 mg, 0,731 mmol). La purificación por cromatografía flash (25% hexano en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. HPLC-MS (ES) 521,2 (M+1).

Paso B



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso B, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 6, Paso A (275 mg, 0,533 mmol), para producir así el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. Este se utilizó sin purificación adicional. HPLC-MS (ES) 421,1 (M+1).

Paso C



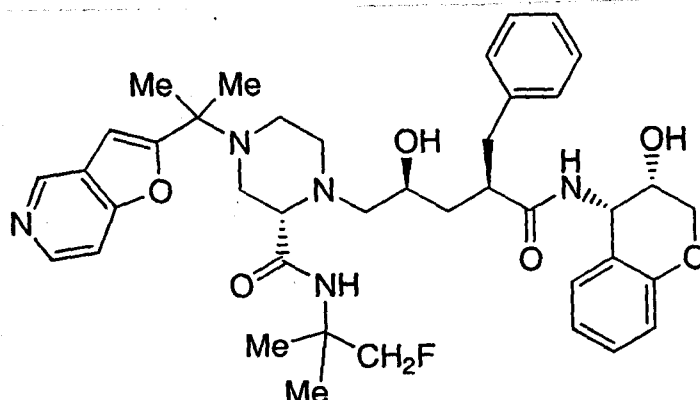
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 6, Paso B (94,6 mg, 0,225 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso P (91,0 mg, 0,231 mmol). La purificación por cromatografía flash (3% metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título. HPLC-MS (ES) 814,3 (M+1).

Paso D $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ -N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]carbonil]-1-(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida

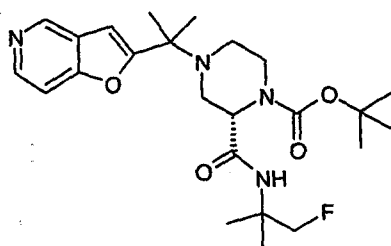
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 6, Paso C (37,9 mg, 46,6 μ mol). La purificación por cromatografía flash (5% metanol en acetato de etilo) produjo 19,4 mg (54%) del compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 9,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,15 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,07 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,79 (m, 13H), 2,46 (t, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,91 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 774,3 (M+1).

EJEMPLO 7

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-2-
[[2-fluoro-1,1-dimetiletil)amino]carbonil]4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-
metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-piperazinopentanamida

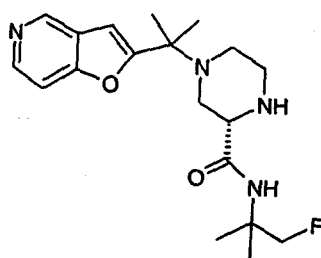


Paso A



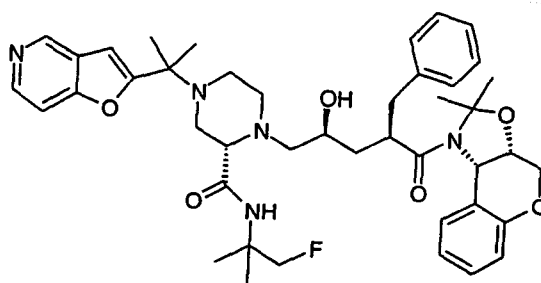
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso G, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso F (400 mg, 0,556 mmol) y 1,1-dimetil-2-fluoroetilamina clorhidrato (preparado según lo descrito en Ok, D.; Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P. T.; *Tetrahedron Lett* 1999, 40, 3831-3834) (93,3 mg, 0,731 mmol). La purificación por cromatografía flash (25% hexano en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. HPLC-MS (ES) 463,3 (M+1).

Paso B



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso B, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 7, Paso A (245 mg, 0,530 mmol), para producir así el compuesto del título a manera de un aceite claro. Este se utilizó sin purificación adicional. HPLC-MS (ES) 363,2 (M+1).

Paso C



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 7, Paso B (15,0 mg, 0,041 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso P (24,3 mg, 0,062 mmol). La purificación mediante TLC preparativa (4% metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 756,4 (M+1).

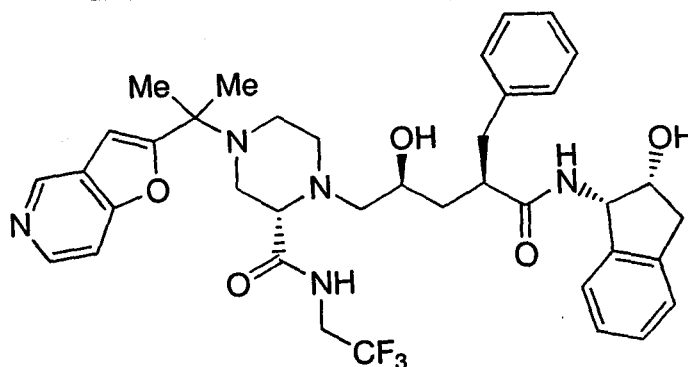
Paso D ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-2-[[[(2-fluoro-1,1-dimetiletil)amino]-carbonil]-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)1-piperazinopentanamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 7, Paso C (17,0 mg, 0,022 mmol). La purificación mediante TLC preparativa (cromatotron, 5-10% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,89 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,7$ Hz), 7,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,23 m (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,66

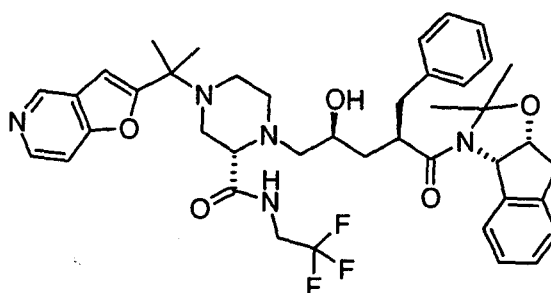
(s, 1H), 6,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,54 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,99 (dd, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,80 m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,88 (t, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 716,3 (M+1).

EJEMPLO 8

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S, 2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3.2-c]piridin-2-il-1-metiletil- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetilamino]carbonil]-1-piperazinopentanamida



Paso A



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 1, Paso H (99,1 mg, 0,268 mmol) y el epóxido aminoindanil correspondiente (preparado según lo descrito en Maligres, P.E.; Weissman, S. A.; Upadhiaya, V.; Cianciosi, S. J.; Reamer, R.A.; Purick, R. M.; Sager, J.; Rossen, K.; Eng, K. K.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; *Tetrahedron*, 1996, 52, 3327-3338) (50,0 mg, 0,132 mmol). La purificación por cromatografía flash (5% metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un aceite claro. ^1H RMN

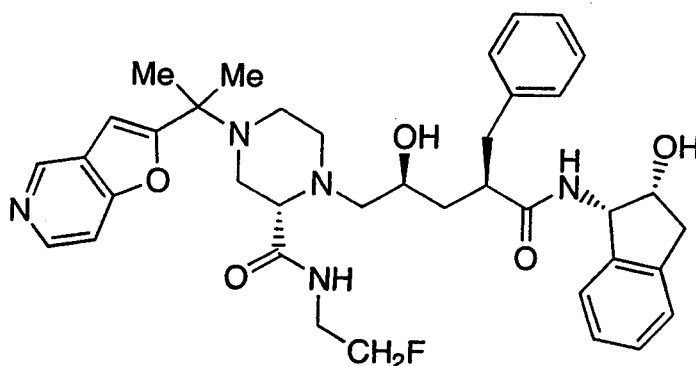
(CDCl₃, 400 MHz) 9,37 (t, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,37 (s, 3H).

Paso B ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*, 2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazino-pentanamida

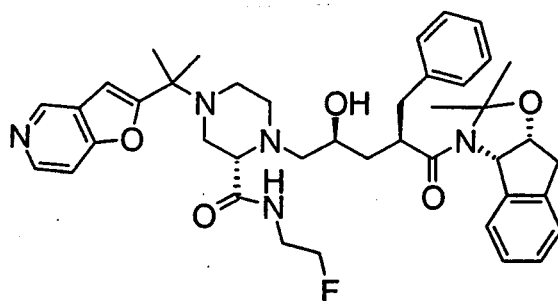
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 8, Paso A (50,5 mg, 67,6 μ mol). La purificación por cromatografía flash (5% metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 9,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,93 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 7H); HPLC-MS (ES) 708,4 (M+1).

EJEMPLO 9

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*, 2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-2-[[2-fluoroetil)amino]carbonil]-4-[1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida



Paso A



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 2, Paso B (69,8 mg, 0,209 mmol) y el epóxido intermediario empleado en el Ejemplo 8, Paso A (78,8 mg, 0,209 mmol). La purificación por cromatografía flash (2,5% metanol, 5% trietilamina en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,0 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 7H), 1,32 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 712,3 (M+1).

Paso B ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-2-[[2-fluoroetil]amino]carbonil]-4-[1-furo[3.2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, pero utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 9, Paso A (54,1 mg, 76,1 μmol). La purificación mediante TLC preparativa (10% metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 9,00(s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,36

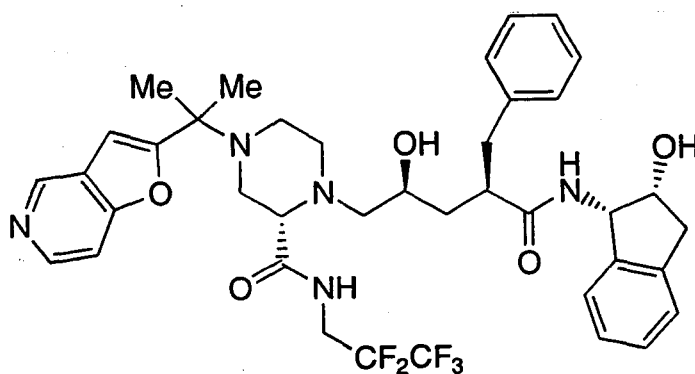
EJEMPLO 10

(α R, γ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[3,3,3-trifluoropropilamino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

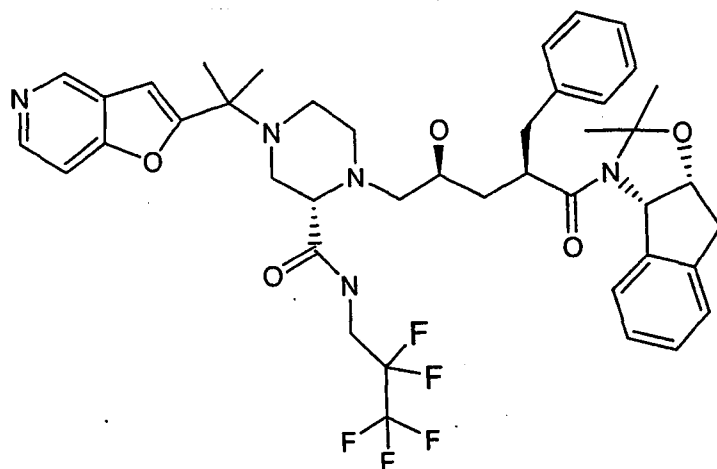
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, iniciando con el intermediario preparado en el Ejemplo 10, Paso A. La purificación por cromatografía flash (5% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,28 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 5,3$ Hz, $J = 16,7$ Hz, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,67 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,93 (t, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

EJEMPLO 11

(α R, γ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida



Paso A



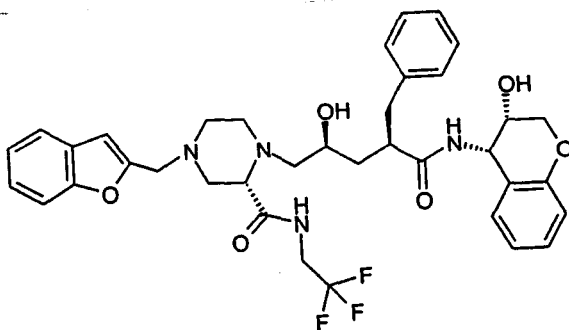
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, iniciando con el intermediario preparado en el Ejemplo 6, Paso B (104 mg, 0,248 mmol) y el intermediario epóxido usado en el Ejemplo 8, Paso A (94,0 mg, 0,249 mmol). La purificación por cromatografía flash (3% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 798,4 (M+1).

Paso B (α R, γ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinopentanamida

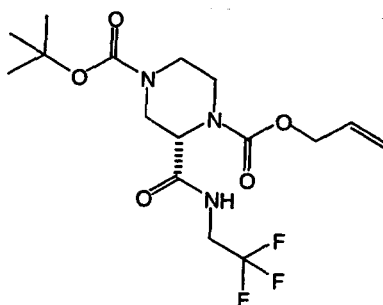
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso R, iniciando con el intermediario preparado en el Ejemplo 11, Paso A (42,8 mg, 0,0537 mmol). La purificación por cromatografía flash (3% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,69 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 1,933 (t, 1H), HPLC-MS (ES) 758,4 (M+1).

EJEMPLO 12

(α R, γ S,2S)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2- [[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentamida



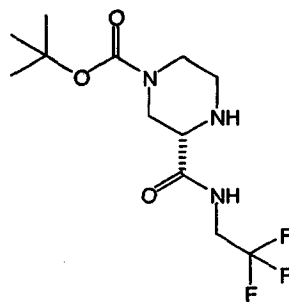
Paso A



A una solución de ácido 1,4-piperazino-2-(S)-carboxílico [sal bis(+)-CSA] (30,0 g, 50,0 mmol) en 600 mL de THF se agregó NaOH acuoso 1 N hasta que la solución resultante tuviera un pH de 9 (150 mL). La solución se enfrió a 0°C, y se agregó BOC-ON (12,3 g, 50,0). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente en el transcurso de 5 horas, luego se enfrió nuevamente a 0°C. Se agregó cloroformato de alilo (5,31 mL, 50,0 mmol) *vía* una jeringa, seguido por una porción adicional de 60 mL de NaOH acuoso 1 N. La solución se calentó a temperatura ambiente durante una noche, luego se concentró hasta obtener un mínimo volumen en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (400 mL x 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 mL) se secaron (MgSO₄) y se

concentraron *al vacío*, con lo cual se obtuvieron 23,7 g de un aceite amarillo. Este material se disolvió en 750 mL de diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (35,0 mL, 250 mmol), trifluoroetilamina (9,95 mL, 125 mmol), HOAT (10,2 g, 75,0 mmol), y EDC (14,4 g, 75,0 mmol). Después de 22 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO_3 saturado acuoso (500 mL). La capa orgánica se lavó con una porción adicional de 500 mL de NaHCO_3 saturado acuoso, luego NaHSO_4 acuoso 1 N (500 mL), y una porción adicional de NaHCO_3 saturado acuoso (500 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía flash (40% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 5,95 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,20 (dd, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

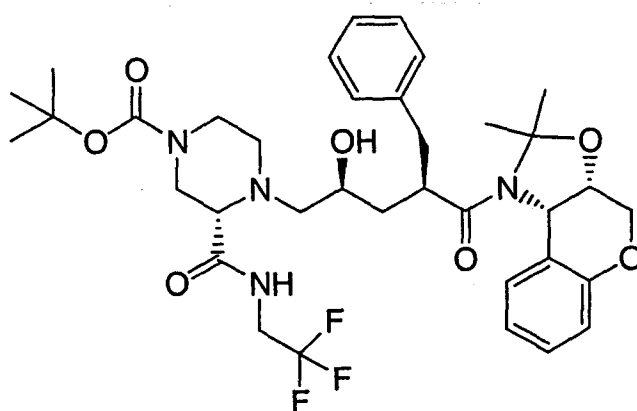
Paso B



A una solución de tris (dibencilidina)acetona)dipaladio(0) (1,42 g, 1,55 mmol) en 150 mL de THF se agregó 1,4-bis(difenilfosfin)butano (1,78 g, 3,10 mmol). Después de agitar 20 min a temperatura ambiente, esta solución se agregó *vía* cánula a una solución del intermediario preparado en el Paso A (12,3 g, 31,0 mmol) y ácido tiosalicílico (7,18 g, 46,6 mmol) en 150 mL de THF. Después de 1 hora a temperatura ambiente la reacción se diluyó con 1 L de dietil éter y se extrajo con HCl acuoso al 1% (250 mL x 3). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con

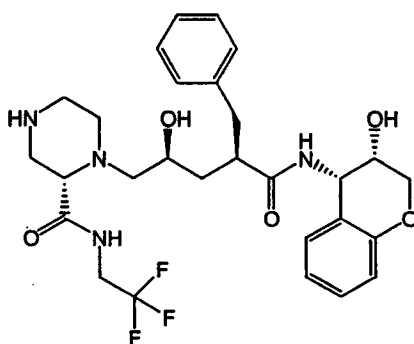
exceso saturado de NaHCO_3 , y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Estas capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (MgSO_4), y se concentró al vacío, con lo cual se obtuvo el compuesto del título a manera de un aceite claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,28 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,81 (t, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Paso C



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, iniciando con el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso B (1,82 g, 5,86 mmol) y el intermediario preparado en ejemplo 1, Paso P (2,53 g, 6,45 mmol). La purificación por cromatografía flash (65% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,25 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,89 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,82 (t, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), HPLC-MS (ES) 705,3 (M+1).

Paso D



A una solución del intermediario preparado en el Paso C (2,43 g, 3,45 mmol) en 2-propanol (20 mL) a 0°C se agregó HCl acuoso, concentrado (20 mL). Después de 16 horas a temperatura ambiente la reacción se llevó a a pH 8 con NaOH acuoso 2 N. Luego se extarjó la mezcla con acetato de etilo (200 mL x 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (MgSO₄), y se concentraron *al vacío* con lo cual se obtuvo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,05 (t, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,13 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,48 (dd, 1H), 1,91 (t, 1H), 1,58 (t, 1H), HPLC-MS (ES) 565,2 (M+1).

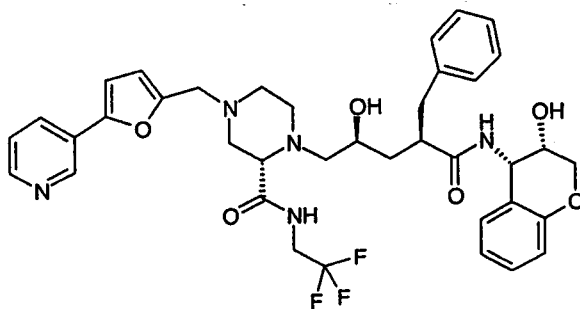
Paso E (αR,γS,2S)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentamida

A una solución del intermediario preparado en el Paso D (86 mg, 0,15 mmol) en 3% de ácido acético/DMF (1,5 mL) se agregó benzofuran-2-carboxaldehído (26 μL, 0,18 mmol). Después de 10 min a temperatura ambiente, se agregó borohidruro de triacetoxi de sodio (49 mg, 0,23 mmol). Después de 4 horas a temperatura ambiente la reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con 5% de NaHCO₃ acuoso (30 mL x 4). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía flash produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ¹H (CD₃OD,

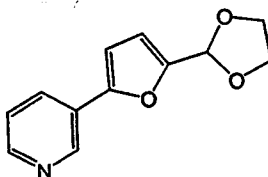
400 MHz) 7,53 (dd, $J = 0,8$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,81 (dt, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 6H), 3,11 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,62 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,53 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,05 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,40 (dt, $J = 3,6$ Hz, $J = 10,0$ Hz, 1H); HPLC MS (ES) 695,2 ($M+1$).

EJEMPLO 13

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S, 4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida



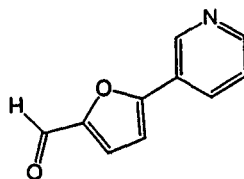
Paso A



A una solución de 5-bromo-2-furaldehído (20,0 g, 114 mmol) en 100 mL de benceno se agregó etilen glicol (15,9 mL, 285 mmol) y monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (282 mg, 1,48 mmol). La mezcla se calentó a reflujo con remoción azeotrópica de agua durante 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dietil éter (1,5 L) y se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (150 mL), y salmuera (150 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se

concentró *al vacío* con lo cual se obtuvo un aceite naranja. Este material se disolvió en THF (300 mL) y se enfrió a -78°C . A esta solución se agregó *sec*-butilitio (100 mL de una solución en ciclohexanos 1,3 M, 130 mmol) *vía* cánula. Después de 1 hora se agregó *vía* cánula a -78°C , una solución de cloruro de trimetilestaño (12,6 g, 63 mmol, a manera de una solución en 50 mL de THF). Después de un tiempo adicional de 30 min a 78°C , la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se extinguió mediante la adición de 100 mL de acetona, seguido por 400 mL de agua. La mezcla se diluyó con dietil éter (500 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (150 mL x 2), y salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvo un aceite naranja. Este material se disolvió en DMF (320 mL), y se agregó 3-bromopiridina (5,5 mL, 57 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,0 g, 1,73 mmol). La solución se calentó to 100°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución se vertió en dietil éter (1 L) y se lavó con 5% de NaHCO_3 acuoso (150 mL x 3), y salmuera (150 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía flash (50% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un aceite naranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,87 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,98 (m, 2H).

Paso B



A una solución del intermediario preparado en el Paso A (1,00 g, 4,60 mmol) en THF (100 mL) a 0°C se agregó HCl acuoso 1 N (16,1 mL, 16,1 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente en el transcurso de 2 horas, la reacción se extinguió mediante la adición de NH_4OH hasta que

la reacción tuviera un pH de 8, la reacción se diluyó con 200 mL de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (150 mL) salmuera (150 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,72 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,97 (d, 1H),

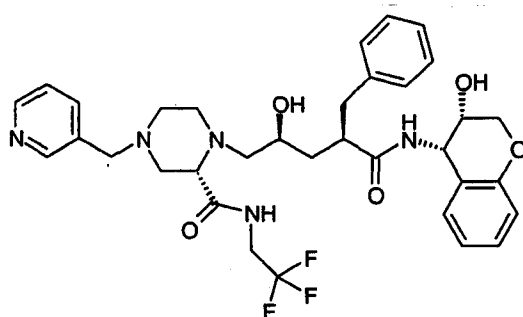
Paso C (αR,γS,2S)-N-((3S, 4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con el intermediario preparado en el Paso B (307 mg, 1,77 mmol), y usando el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso D (500 mg, 0,886 mmol). La purificación mediante recristalización (diclorometano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,12 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,37

(d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,91 (t, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,57 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

EJEMPLO 14

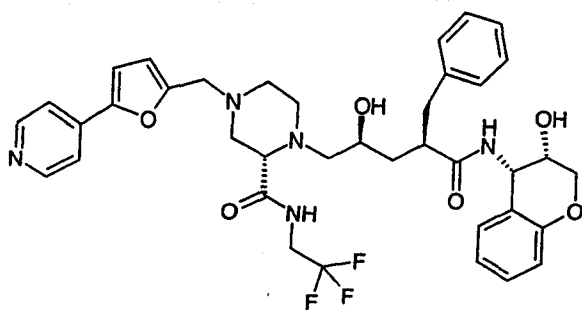
(αR,γS,2S)-N-((3S, 4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida



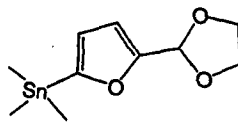
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con 3-piridin carboxaldehído (32 μ L, 0,30 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso D (86 mg, 0,15 mmol). La purificación por cromatografía flash (10% de metanol en diclorometano) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,11 (m, 2 H), 6,80 (dt, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,11 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,76 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,67 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,51 (m, 6H) 2,05 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,41 (dt, $J = 3,6$ Hz, $J = 10,0$ Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 656,3 ($\text{M}+1$).

EJEMPLO 15

(α R, γ S,2S)-N-((3S, 4S))-3,4-dihidro3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

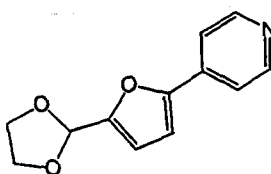


Paso A



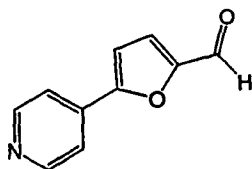
A una solución de 5-bromo-2-furaldehído (20,0 g, 114 mmol) en 100 mL de benceno se agregó etilen glicol (15,9 mL, 285 mmol) y monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (282 mg, 1,48 mmol). La mezcla se calentó a reflujo con remoción azeotrópica de agua durante 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en dietil éter (1,5 L) y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (150 mL), y salmuera (150 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío* con lo cual se obtuvo un aceite naranja. Este material se disolvió en THF (300 mL) y se enfrió a -78°C. A esta solución se agregó *sec*-butilitio (100 mL de una solución en ciclohexanos 1,3 M, 130 mmol) *vía* cánula. Después de 1 hora a -78°C, una solución de cloruro trimetilestano (12,6 g, 63 mmol, a manera de un solución en 50 mL de THF) se agregó *vía* cánula. Después de un tiempo adicional de 30 min a -78°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se extinguió mediante la adición de 100 mL de acetona, seguido por 400 mL de agua. La mezcla se diluyó con dietil éter (500 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (150 mL x 2), y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvo el 5-trimetilestanilfuran-2-dioxolano a manera de un aceite naranja.

Paso B



El intermediario preparado en el Paso A se disolvió en DMF (320 mL) y se agregó di-isopropiletilamina (11,9 mL, 68,0 mmol), seguido por clorhidrato de 4-bromopiridina (11,8 g, 57,0 mmol). A esta solución luego se le agrega tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (2,0 g, 1,7 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con 1,5 L de dietil éter. La capa orgánica se lavó con 5% de NaHCO₃ acuoso (300 mL x 3), salmuera (300 mL), dried (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía flash (50% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un sólido naranja. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (m, 2H).

Paso C



A una solución del intermediario preparado en el Paso B (2,00 g, 9,20 mmol) en THF (200 mL) a 0°C se agregó HCl acuoso 1 N (32,2 mL, 32,2 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente en el transcurso de 2 horas, la reacción se extinguió mediante la adición de NH₄OH hasta que la reacción tuviera un pH de 8, la reacción se diluyó con 200 mL de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso, saturado (150 mL), salmuera (150 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvo el compuesto del título a manera de un naranja sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,87 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

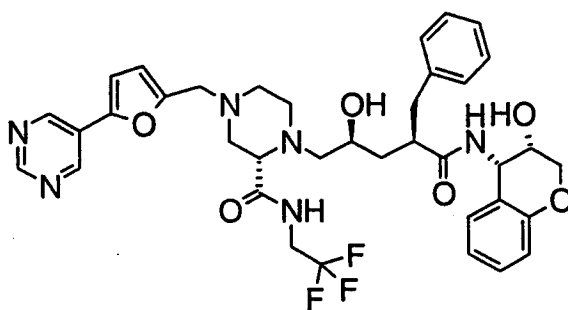
PasoD

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1
benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-
1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-
piperazinapentanamida

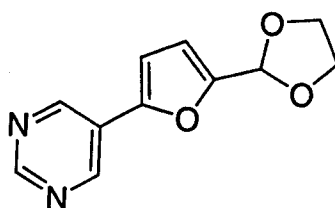
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con el intermediario preparado en el Paso C (307 mg, 1,77 mmol), y utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso D (500 mg, 0,886 mmol). El material obtenido era >95% puro a partir de la mezcla de reacción, a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (DMSO- D_6 , 500 MHz) 8,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,41 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 4,1$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,40 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,26 (m, 4H), 1,95 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,15 (t, $J = 8,4$ Hz); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

EJEMPLO 16

($\alpha\text{R}, \delta\text{S}, 2\text{S}$)-N-((3S, 4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

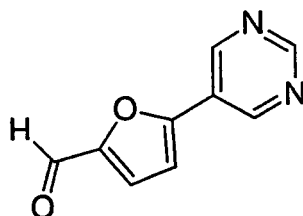


Paso A



A una solución de trimetilestannilfurano intermediario preparado en el Ejemplo 15, Paso A (5,00 g, 16,5 mmol) en DMF (100 mL) se agregó 5-bromopirimidina (2,62 g, 16,5 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,572 g, 0,49 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 1,2 L de dietil éter. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (500 mL x 2), agua (500 mL x 2), y salmuera (500 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró *al vacío*. La purificación mediante recristalización a partir dietil éter/hexano proporcionaron el furanilpirimidina a manera de un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9,11 (s, 1H), 9,01 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (m, 2H).

Paso B



A una solución del intermediario preparado en el Paso A (837 mg, 3,83 mmol) en THF (100 mL) y enfriada a 0°. A esta solución se agregó HCl acuoso 1 N (10 mL, 10 mmol). Después de 1 hora a 0°C la reacción se extinguió, mediante la adición de NH₄OH concentrado (50 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL), y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (200 mL) y salmuera (200 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvo el aldehído a manera de un sólido naranja. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,76 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

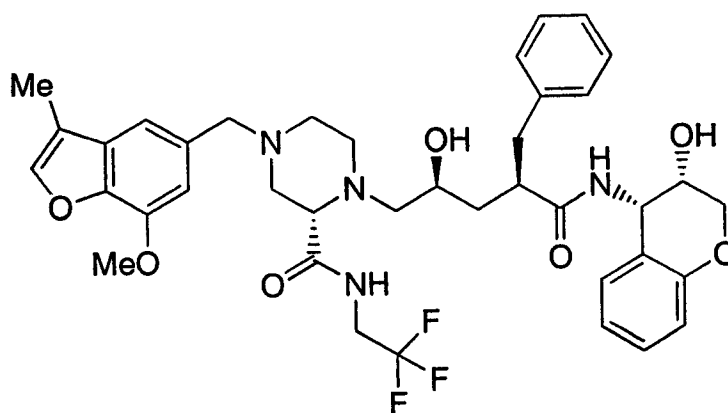
PasoC (αR,γS,2S)-N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)4-[[5-(5-

pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[-(2,2,2-trifluoroetil)amino]-
carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con el aldehído intermediario preparado en el Paso B (166 mg, 0,953 mmol), y utilizando el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso D (312 mg, 0,554 mmol). La purificación por cromatografía flash (3% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,18 (dd, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,80 (s, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 2,88 (m, 11H), 2,47 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,92 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,56 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 723,5 ($M+1$).

EJEMPLO 17

$(\alpha\text{R},\gamma\text{S},2\text{S})$ -N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi- 2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-metil-7-metoxi-4-benzofuranil)metil] α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2- trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida



Paso A

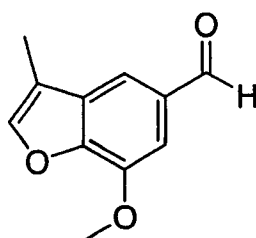


Fig 152b

A una solución de 5-yodovanilin (3,00 g, 10,8 mmol) en DMF (10 mL) se agregó K_2CO_3 (3,72 g, 27,0 mmol), seguido por bromuro de alilo (0,934 mL, 16,2 mmol). la reacción se calentó a 50°C durante 1,5 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 300 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con $NaHSO_4$ acuoso 1 N (300 mL), $NaCO_3$ 0,5 N (300 mL x 3), y salmuera (300 mL). La capa orgánica luego se secó ($MgSO_4$) y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvieron 3,38 g del alil éter a manera de un sólido amarillo. Este material se disolvió en DMF (20 mL), y a esta solución se agregó Na_2CO_3 (853 mg, 8,05 mmol), formato de sodio (1,37 g, 20,1 mmol), cloruro de tetrabutylamonio (2,46 g, 8,86 mmol), y acetato de paladio (II) (90,4 mg, 0,403 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 300 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con $NaHSO_4$ 1 N (300 mL), $NaHCO_3$ 0,5 N (300 mL x 3), y salmuera (300 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvo un aceite café. La purificación por cromatografía flash (25% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el aldehído a manera de un sólido blanco. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 10,0 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Paso B ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S, 4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-metil-7-metoxi-4-benzofuranil)metil] α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

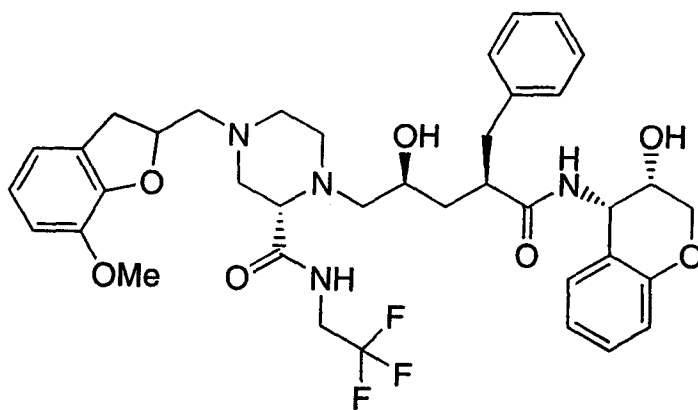
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con el aldehído preparado en el Paso A (22,3 mg, 0,118 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso D (33,2 mg, 0,0589 mmol). La purificación por cromatografía flash (95% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a

171 170

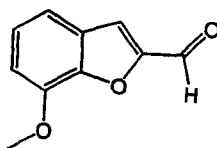
manera de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,19 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,82 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 4,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 5H), 3,81 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,36 (s, 1H), 3,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,92 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,27 (s, 2H); HPLC-MS (ES) 739,4 (M+1).

EJEMPLO 18

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H 1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida



Paso A



A una solución de ácido 7-metoxi-2-benzofurancarboxílico (1,04 g, 5,42 mmol) en benceno (120 mL) se agregó metanol (40 mL), seguido por trimetilsilildiazometano (2,72 mL de una solución en hexano 2,0 M, 5,42 mmol). Después de 30 min la reacción se diluyó con diclorometano (300

mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (300 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvieron 1,11 g del ácido carboxílico del metil éster a manera de un sólido blanco. Este material se disolvió en THF (100 mL), y la solución resultante se enfrió a 0°C . A esta solución se agregó LiAlH_4 (13,5 mL de una solución 1,0 M en THF, 13,5 mmol). Después de 30 min la reacción se extinguió a través de adición lenta de NH_4Cl saturado acuoso (100 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL), y la capa orgánica se lavó con NaHSO_4 1 N (300 mL), NaHCO_3 saturado acuoso (300 mL) y salmuera (300 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvieron 977 mg del alcohol a manera de un aceite incoloro. Este material se disolvió en DMSO (20 mL), y a esta solución se agregó trietilamina (4,52 mL, 32,5 mmol), seguido por complejo piridino de trióxido azufre (2,58 g, 16,2 mmol). Después de 10 min la reacción se diluyó con diclorometano (200 mL) y se lavó con NaHSO_4 acuoso 1 N (200 mL), seguido por NaHCO_3 acuoso 0,5 N (200 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío*, produciendo el aldehído a manera de un aceite amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,02 (s, 3H).

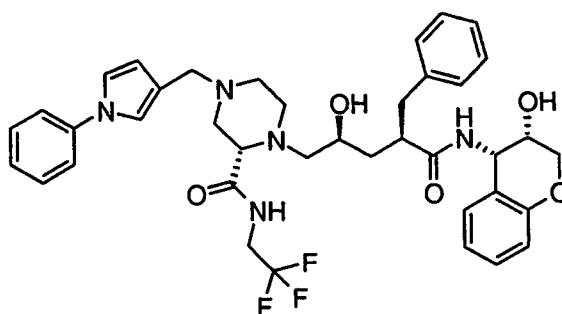
Paso B $(\alpha\text{R},\gamma\text{S},2\text{S})\text{-N-}((3\text{S},4\text{S}))\text{-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma\text{-hidroxi-4-}[(7\text{-metoxi-2-benzofuránil)metil}]\text{-}\alpha\text{-(fenilmetil)-2-}[(2,2,2\text{-trifluoroetil)amino}]\text{carbonil-1-piperazinopentanamida}$

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con el aldehído preparado en el Paso A (25,6 mg, 0,145 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso D (41,0 mg, 0,0727 mmol). La purificación por cromatografía flash (95% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,33 (s, 1H), 7,22 (m, 10H), 6,83 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,18 (dd, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,75

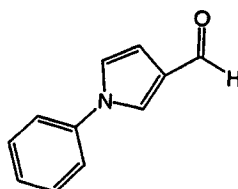
(m, 1H, 1H), 3,63 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,91 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,57 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 1,27 (s, 1H); HPLC-MS (ES) 725,4 (M+1).

EJEMPLO 19

(α R, γ S,2S)-N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H- γ -benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[(1-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida



Paso A



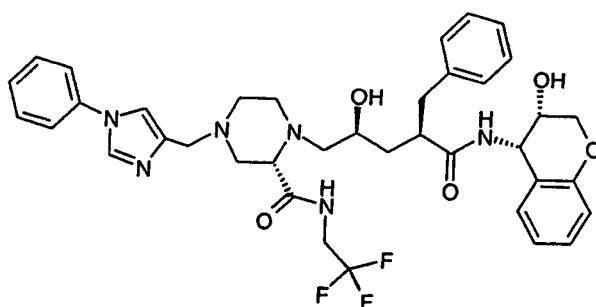
A una solución de anilina (1,68 mL, 18,4 mmol) en ácido acético (25 mL) se agregó 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuranocarboxaldehído (2,95 g, 18,4 mmol). La solución resultante se calentó a 90°C durante 30 min, luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se agregó lentamente a NaHCO_3 saturado acuoso (500 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía flash (25% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el aldehído a manera de un aceite amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,80 (d, 1H).

Paso B (α R, γ S,2S)-N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H- γ -benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[(1-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida

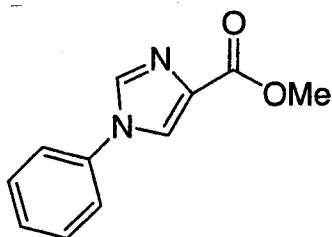
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con el aldehído preparado en el Paso A (19,7 mg, 0,115 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso D (43,3 mg, 0,0767 mmol). La purificación por cromatografía flash (acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,38 (s, 1H), 7,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 5,18 (dd, J = 4,0 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,07 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 5,2 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 4,4 Hz, J = 12,0 Hz, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,91 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 1,58 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 720,5 (M+1).

EJEMPLO 20

(α R, γ S,2S)-N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H- γ -benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida

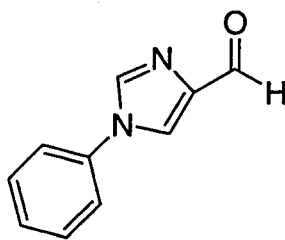


Paso A



A una solución de anilina (3,16 mL, 34,7 mmol) en etanol (66mL) se agregó ácido acético (3,5 mL), seguido por trietilortoformato (5,77 mL, 34,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó nitroacetato de metilo (6,38 mL, 69,4 mmol), y la reacción nuevamente se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla luego se enfrió a 0°C, y el precipitado que se formó se recogió por filtración y se secó *al vacío*, con lo cual se obtuvieron 5,16 g de la nitro enamina a manera de un sólido blanco. Este material se disolvió en trietilortoformato (60 mL). A la solución se agregó 10% de Pd/C (1,70 g), y la reacción se colocó bajo 2,5 atm de H₂ a 70°C durante 2 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en THF (300 mL) y se enfrió a 0°C, seguido por adición de HCl acuoso 1 N hasta que la solución tuviera un pH de 1. Después de 30 min a 0°C la solución se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía flash (65% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título a manera de un amarillo sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 3,92 (s, 3H).

Paso B

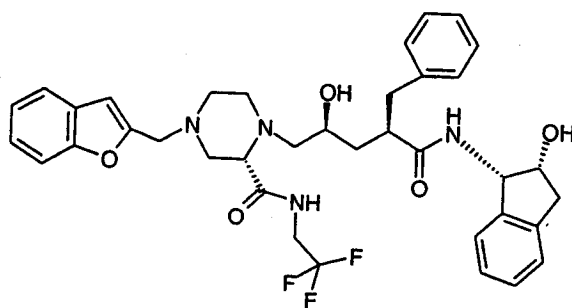


A una solución del metil éster preparado en el Paso A (200 mg, 0,990 mmol) en THF (4 mL) a 0°C se agregó LiAlH₄ (1,98 mL de una solución en THF 1,0 M, 1,98 mmol). Después de 30 min la reacción se extinguió mediante la adición de 20% de NaOH acuoso (2 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvieron 166 mg del alcohol a manera de un aceite incoloro. Este material se disolvió en pentano:diclorometano 1:1 (10 mL). A esta solución se agregó 1,10 g de celite, seguido por MnO₂ (1,10 g, 12,7 mmol). Después de 2 horas la mezcla se filtró a través de celite y se concentró *al vacío*, con lo cual se obtuvo el aldehído, el cual se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 9,97 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (m, 5H).

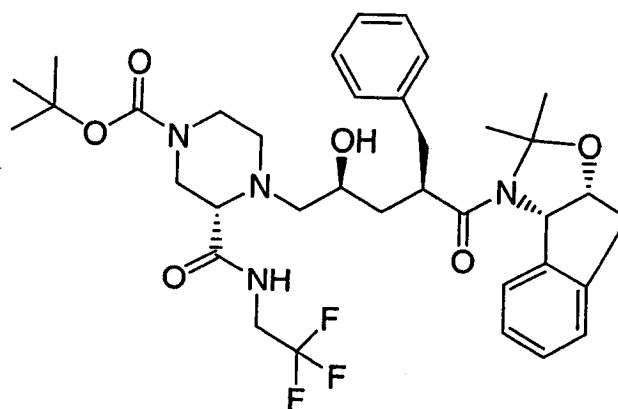
Paso C (αR,γS,2S)-N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-γ-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-4-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]-α-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-carbonil]-1-piperazinapentanamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con el aldehído preparado en el Paso B (18 mg, 0,11 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso D (50 mg, 0,089 mmol). La purificación por cromatografía flash (7% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 7,53 (m, 6H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,75 (m, 6H), 2,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,05 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,41 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 721,6 (M+1).

(α R, γ S,2S)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]-carbonil]-1-piperazinopentanamida



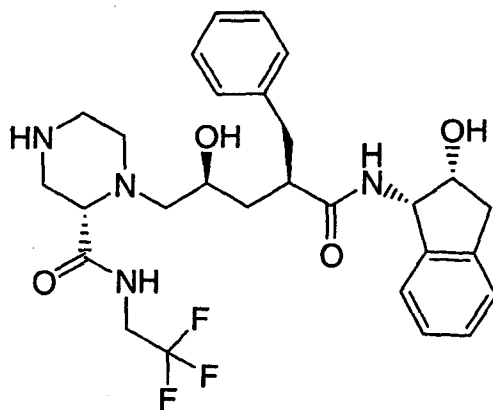
Paso A



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso Q, iniciando con el intermediario preparado en el Ejemplo 12, Paso B (187 mg, 0,603 mmol) y el intermediario epóxido empleado en el Ejemplo 8, Paso A (250 mg, 0,663 mmol). La purificación por cromatografía flash (65% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título a manera de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,25 (m, 8H), 6,92 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 2H),

1,88 (dd, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,60 (t, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (s, 3H);
HPLC-MS (ES) 689,2 (M+1).

Paso B



A una solución del intermediario preparado en el Paso A (288 mg, 0,419 mmol) en 2-propanol (10 mL) a 0°C se agregó HCl concentrado acuoso (10 mL). Después de 16 horas a temperatura ambiente la reacción se llevó hasta pH 8 con NaOH acuoso 2 N. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (MgSO₄), y se concentraron *al vacío* con lo cual se obtuvo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,00 (t, 1H), 7,22 (m, 9H), 6,17 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H), 1,98 (t, 1H), 1,58 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 549,2 (M+1).

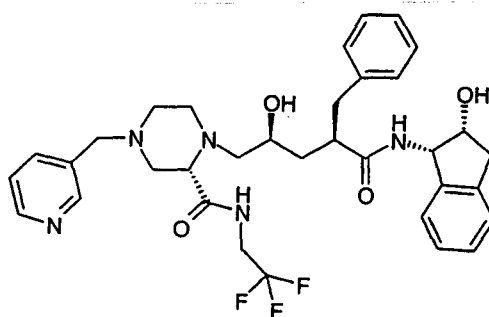
Paso C (αR,γS,2S)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1-piperazinopentanamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con benzofuran-2-carboxaldehído (22

mg, 0,15 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 21, Paso B (70 mg, 0,13 mmol). La purificación por cromatografía flash (1% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 7,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 5,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,31 (dt, J = 2,4 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (d, 5,2 Hz, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,75 (m, 7H), 2,61 (dd, J = 8,0 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 2,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,02 (dt, J = 2,0 Hz, J = 13,6 Hz, 1H), 1,40 (dt, J = 2,8 Hz, J = 10,0 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 679,2 (M+1).

EJEMPLO 22

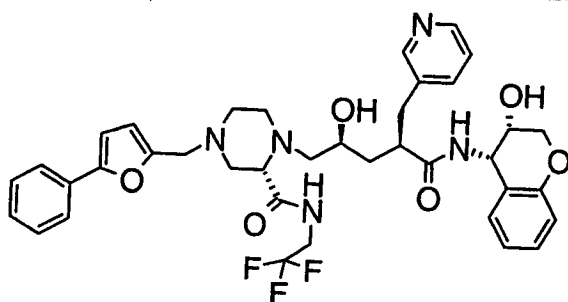
(αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)- 4-(3-piridinilmetil)-2-[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida



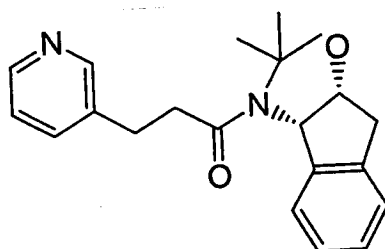
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Paso E, iniciando con piridina-3-carboxaldehído (28 mg, 0,26 mmol) y el intermediario preparado en el Ejemplo 21, Paso B (70 mg, 0,13 mmol). La purificación por cromatografía flash (10% de metanol en acetato de etilo) produjo el compuesto del título a manera de un sólido blanco RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 5,2 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 9H), 5,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,85 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,47 (m, 7H), 2,02 (m, 1H), 1,34 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 640,3 (M+1).

EJEMPLO 23

(α R, γ S,2S)-N-((3S,4S))-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinopentanamida



Paso A



A una solución de 2(R)-hidroxi-1(S)-aminoindano (98,7 g, 660 mmol) en DMF (400 mL) se agregó diclorometano (2,2 L), seguido por ácido 3-piridina propiónico (100 g, 660 mmol), HOBT (134 g, 990 mmol), y EDC (189 g, 990 mmol). Después de 2 horas la mezcla pastosa espesa se filtró y el filtrado se secó *al vacío*. Este material se disolvió en diclorometano (1,5 L), y se enfrió a 0°C. A la solución se agregó 2-metoxipropeno (259 mL, 2,69 mol), seguido por ácido camfor-sulfónico (150 g, 697 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente en el transcurso de 1 hora, luego se llevó a pH 10 con NaOH acuoso 1 N. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. El sólido amarillo resultante se tritrató con hexano para producir así un sólido crema. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, 1H)m 7,60 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 5,14 (d,