

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-030071- -00007-0000

Fecha: 2008-04-13 16:21:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE VIII Eje: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios 222

Ref: Expediente No. 03-030.071

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS NOVEDOSOS
LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H₃ QUE NO CONTIENEN
IMIDAZOL."

Solicitante: SCHERING CORPORATION

Nuestra Ref.: P2003/000041

RESPUESTA AL OFICIO No 15909, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 445,
DE FECHA 7 DICIEMBRE DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prorroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación original	Modificaciones
1	En el punto (2) se aclara que N representa un nitrógeno en cualquiera de las 4 posiciones no fusionadas; En el punto (22) n se limita a 2;

	En el punto (23) p se limita a 2.
2, 5, 19-20 (nuevas 22-23).	Se cambia el termino "la porción", por el termino "el grupo" en el sustituyente E.
12	Se eliminan las definiciones para Y y Z y éstas se incluyen en las nuevas Reivindicaciones 13 y 14.
23, 24 (nuevas 25, 35 y 36)	Se incluyen las estructuras de los compuestos preferidos, en lugar de los números que los identifican.
33 (nueva 24) 24	Se elimina el literal b) que reclamaba una composición que comprende un compuesto de las reivindicaciones precedentes y un antagonista receptor H ₁ .

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador establece que la Descripción no es clara por que la página 1 de la misma, no obra en el expediente. Asimismo, argumenta que muchos de los compuestos mencionados por la Descripción se encuentran identificados por números.

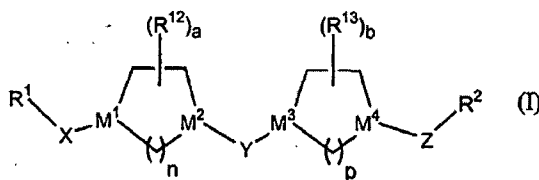
i) Con el fin de facilitar el estudio de la presente solicitud, adjunto una copia completa de Descripción de la invención que incluye la página No 1, omitida inicialmente de manera involuntaria.

ii) En cuanto a la falta de claridad debida al empleo de números en la identificación de los compuestos, difiero respetuosamente de la argumentación del Examinador, por cuanto cada uno de los compuestos identificados por números, ha sido plenamente caracterizado previamente mediante su estructura química, tanto en los esquemas de síntesis y ejemplos, como en la tabla de compuestos (ver Descripción páginas 35 a 150). Así, dichos números son usados con el único objetivo de simplificar la divulgación de procesos, en los que el empleo de nombres químicos complejos dificultaría su entendimiento.

3. a- El Examinador establece que Formula Markush I reclamada en las reivindicaciones 1-24 es muy amplia, por cuanto el listado de posibles sustituyentes y la posibilidad de combinaciones genera una gran variedad de compuestos, producto del número elevado de opciones en las diferentes posiciones. De esta forma, el Examinador concluye que la presente invención adolece de falta de claridad y concisión.

b- i) En atención a lo anterior, resulta importante aclarar que aún cuando las fórmulas Markush proveen múltiples sustituyentes que permiten al solicitante reclamar diferentes compuestos, la protección pretendida esta dirigida a moléculas que comprenden el mismo núcleo y exhiben actividad biológica similar.

La descripción estructural de compuestos químicos mediante las mencionadas fórmulas de tipo Markush es un método clásico para definir familias de moléculas que comprenden el mismo núcleo, que en este caso corresponde a



En este sentido llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO¹ han determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que **la complejidad no es equivalente a falta de claridad** en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.² Adicionalmente, la presente invención incluye numerosos ejemplos (**439 ejemplos**) en los que se ilustran gran variedad de sustituyentes y modalidades de los compuestos de interés.

Asimismo, la Descripción de la invención contiene definiciones completas que ilustran el alcance de la mayoría de los términos incluidos en las reivindicaciones, ejemplificando igualmente muchos de los significados preferidos para dichos términos (páginas 8 a 13 de la Descripción).

Ahora bien, considerando que las moléculas reclamadas se encuentran correctamente caracterizadas mediante la definición de un núcleo estructural común que atribuye la actividad biológica común; y que las modalidades reivindicadas están basadas en el derecho del inventor a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, resulta evidente que la

¹ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

² Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

definición de la presente invención mediante las fórmulas Markush utilizada es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo de la presente solicitud.

ii) Sin embargo, con el único propósito de facilitar el trámite de la presente solicitud, y sin que esto signifique una aceptación de los argumentos expuestos por el Examinador, me permito anotar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se limitó el alcance de n y p a 2 y se especificó claramente que N, en la fórmula III, se refiere únicamente a un nitrógeno localizado en una de las posiciones no fusionadas del anillo, con lo que evidentemente se restringe el alcance de la Fórmula i en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador argumenta que las reivindicaciones 1 a 5 no son concisas, puesto que en ellas aparecen términos tales como: “opcionalmente sustituido”, “sal y solvato farmacéuticamente aceptable”, “igual o diferente”, “preferiblemente” y “tomados juntos” que resultarían amplios y no limitativos de la materia a proteger.

b- En respuesta a lo anterior me permito mencionar que el Manual Andino de Patentes establece claramente que la descripción debe estar escrita en el lenguaje que normalmente se emplea en el área técnica de la solicitud y las reivindicaciones deben interpretarse de acuerdo con la descripción.³ En el presente caso, los términos incluidos en las reivindicaciones corresponden al lenguaje estándar empleado normalmente en el campo químico, que por lo demás, han sido definidos en la Descripción y son completamente entendibles por una persona versada en el arte. Así las cosas, considero errónea la objeción que el Examinador presenta en relación con los términos “opcionalmente sustituido” “sal” y “solvato”, pues en el primer caso, éste indica claramente y de manera directa que cierto átomo en las moléculas de la invención puede eventualmente presentar una sustitución, en el segundo y tercer caso, que las moléculas de la invención pueden conservar restos del solvente utilizado en su procesamiento o formar sales con ácidos comúnmente empleados para tal fin. Esto es, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir sustituyentes determinados, pueden o no incluir moléculas de solvente o pueden o no estar en forma de sales. De igual forma, una persona medianamente versada en la materia está en capacidad de entender el alcance de expresiones tales como “igual o diferente”, “preferiblemente” y “tomados juntos”.

Adicionalmente, vale la pena anotar que el uso de estos términos y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel

³ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Secciones 3.2, 4.6.1, 4.6.2

mundial en el ámbito de las patentes, e incluso la misma SIC ha conferido numerosos privilegios de patente para invenciones que incluyen dichos términos.

Por lo anterior, insisto respetuosamente en que los términos “opcionalmente sustituido”, “sal y solvato farmacéuticamente aceptable”, “igual o diferente”, “preferiblemente” y “tomados juntos”, son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiéndose qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

5. a- El Examinador argumenta que las reivindicaciones 23 y 24 no son claras porque reclaman compuestos definidos por números y no mediante sus características técnicas

b- En atención a lo anterior, me permito anotar que la nueva Reivindicación 25 (antiguas 23 y 24) presenta las estructuras químicas de los compuestos reivindicados.

6. a- El Examinador argumenta que la Formula I comprende un número amplio de compuestos que pueden no estar cubiertos por un único concepto común inventivo y presenta 6 estructuras que no estarían relacionadas estructuralmente.

b- i) Difiero respetuosamente de la posición del Examinador, por cuanto las estructuras ilustradas en su concepto técnico, sí comparten un único núcleo estructural representado por la Formula I, el cual es el responsable de su actividad biológica común, tal como se evidencia en los ensayos de adhesión al receptor H₃ (páginas 154 a 155). En ese sentido, es tarea del Examinador demostrar que la Formula estructural I no cumple con los requisitos para ser considerada el Concepto Común Inventivo que cobija todas las modalidades de la invención; es decir, mientras no se demuestre que dicha Formula I no es nueva, no es inventiva o que contiene modalidades que no cumplen con el efecto técnico reclamarado, todas y cada una de las modalidades cobijadas por la misma (como aquellas presentadas por el Examinador en el examen de fondo) deben ser consideradas como un único concepto inventivo.

7. a- Finalmente, el Examinador argumenta que las Reivindicaciones originales 34 a 40 reclaman materia no patentable por dirigirse a métodos de tratamiento y usos.

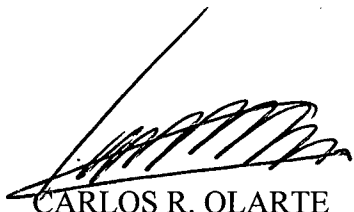
b- Considero superada la objeción, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado eliminó las Reivindicaciones originales 34 a 40.

8. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de la Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US6.720.328).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes, resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁴

11. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 2319 han sido resueltas y por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho emita un segundo examen de fondo donde se pronuncie sobre los requisitos de patentabilidad, en particular respecto de la novedad y el nivel inventivo. De lo contrario, ruego se tengan por cumplidos tales requisitos, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Copia completa del Capítulo Descriptivo, incluyendo la página 1.
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

⁴ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-030071- -00007-0000

Fecha: 2008-04-18 16:21:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 222

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,017
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483385	14/04/2008	10,690,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

NUEVOS COMPUESTOS NO IMIDAZOL

REFERENCIA A SOLICITUDES DE PATENTES RELACIONADA

Esta solicitud reclama prioridad de la solicitud provisional No Serial 60/240901 presentada el 17 de octubre de 2000.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La solicitud WO 95/14007 publicada el 26 de mayo de 1995, revela antagonistas del receptor H3 del tipo de imidazol.

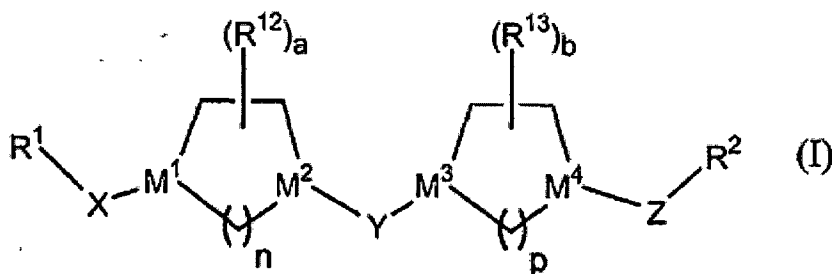
El Documento WO99/24405 publicada el 20 de mayo de 1999, revela ligandos del receptor H3 del tipo imidazol.

El documento US 5,869,479 concedida el 9 de febrero de 1999, revela composiciones para el tratamiento de síntomas de rinitis alérgica usando una combinación de al menos un antagonista del receptor H1 y al menos un antagonista del receptor H3.

En vista del interés del arte en compuestos que afectan los receptores H3, nuevos compuestos que son antagonistas de los receptores H3, representarían una contribución Bienvenida al estado del arte. Esta invención provee justamente dicha contribución.

Resumen de la Invención

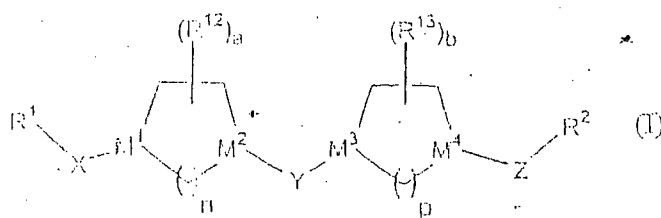
La presente solicitud provee nuevos compuestos de estructura I



O sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

(1)R1 se selecciona entre

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual:

(1) R^1 está seleccionado de:

- (a) arilo;
- (b) heteroarilo;
- (c) heterocicloalquilo;
- (d) alquilo;
- (e) cicloalquilo; o
- (f) alquilarilo;

donde dichos grupos R^1 están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de:

- (1) halógeno;
- (2) hidroxilo;
- (3) alcoxi inferior;
- (4) $-\text{CF}_3$;
- (5) CF_3O ;
- (6) $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

(7) fenilo;

(8) $-\text{NO}_2$;

(9) $-\text{CO}_2\text{R}^4$;

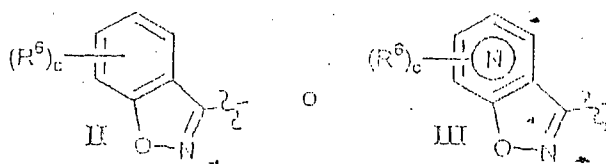
(10) $-\text{CCN}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente;

(11) $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^{20})_2$ donde cada R^{20} es igual o diferente H o un grupo alquilo, preferiblemente alquilo C_1 a C_4 , más preferiblemente alquilo C_{1-2} y más preferiblemente metilo;

(12) $-\text{CN}$; o

(13) alquilo; o

(2) R^1 y X tomados conjuntamente forman un grupo seleccionado de:



donde N representa un nitrógeno localizado en una de las 4 posiciones no fusionadas del anillo.

(3) X está seleccionado de: $=\text{C}(\text{O})$, $=\text{C}(\text{NOR}^3)$, $=\text{C}(\text{NNR}^3\text{R}^5)$,



(4) M^1 es carbono;

(5) M^2 está seleccionado de C ó N;

(6) M^3 y M^4 están independientemente seleccionados de C ó N;

(7) Y está seleccionado de: es $-\text{CH}_2-$, $=\text{C}(\text{O})$, $=\text{C}(\text{NOR}^{20})$ (donde R^{20} es tal como se ha definido anteriormente, o $=\text{C}(\text{S})$;

(8) Z es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(9) R^2 es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros, comprendiendo dicho anillo heteroarilo de 6 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno, siendo los átomos restantes carbono, y conteniendo dicho anillo heteroarilo de 5 miembros 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno, o azufre, siendo el resto de los átomos del anillo carbono; estando opcionalmente dichos anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)$, donde cada R^4 es igual o diferente, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{N})\text{C}(\text{NR}^4\text{R}^5)_2$, o $-\text{CN}$;

(10) R^3 está seleccionado de:

(a) hidrógeno;

(b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(c) arilo;

(d) heteroarilo;

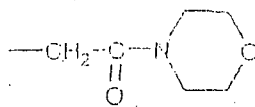
(e) heterocicloalquilo;

(f) arilalquilo;

(g) $-(\text{CH}_2)_e\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente;

(h) $-(\text{CH}_2)_e\text{-C}(\text{O})\text{OR}^4$;

(i) $-(\text{CH}_2)_e\text{-C}(\text{O})\text{R}^{30}$ donde R^{30} es un grupo heterocicloalquilo, tal como por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperacínilo o pirrolidinilo, que incluye



(j) $-\text{CF}_3$; o

(k) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

donde dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y la porción arilo de dicho alquilarilo, están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, donde cada R^{45} está independientemente seleccionado de: H, alquilo, alquilarilo o alquilarilo donde dicha porción arilo está sustituida con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, halógeno, alquilo, $-\text{NO}_2$, o $-\text{CN}$.

(11) R^4 está seleccionado de: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, alquilarilo, estando dichos grupos arilo y alquilarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, o $-\text{CN}$, donde R^{45} es tal como se ha definido anteriormente;

(12) R^5 está seleccionado de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^4$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 está independientemente seleccionado, y R^4 es tal como se ha definido anteriormente;

(13) o R^4 y R^5 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de cinco o seis miembros;

(14) R^6 está seleccionado de: alquilo, arilo, alquilarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)$, donde cada R^4 es igual o diferente, o $-\text{CN}$;

(15) R^{12} está seleccionado de: alquilo, hidroxilo, alcoxi o flúor;

(16) R^{13} está seleccionado de: alquilo, hidroxilo, alcoxi o flúor;

(17) a es 0 a 2;

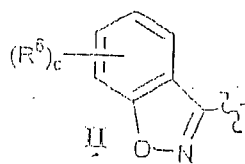
(18) b es 0 a 2;

(19) c es 0 a 2;

- (20) e es 0 a 5;
(21) m es 1 ó 2;
(22) n es 2 y
(23) p es 2

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual R^1 está seleccionado de:

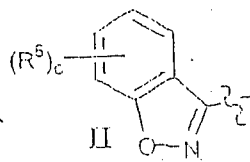
- (A) arilo;
(B) arilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho arilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; ó (2) alquilo; ó (3) alquilo sustituido;
(C) heteroarilo;
(D) heteroarilo sustituido; ó
(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



3. El compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^1 está seleccionado de:

- (A) fenilo;
(B) fenilo sustituido donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; (2) alquilo; (3) alquilo sustituido con halo;
(C) heteroarilo seleccionado de: piridilo, tienilo, pirimidinilo, tiazolilo o N-Oxido de piridilo;
(D) alquilo sustituido con tiazolilo; o

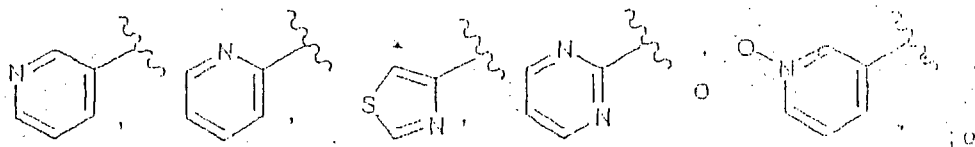
(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X , entonces el grupo es:



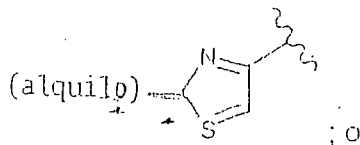
donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^5 es halo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el cual R^1 está seleccionado de:

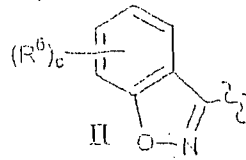
- (A) fenilo;
- (B) fenilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están independientemente seleccionados de: cloro, flúor o trifluorometilo;
- (C) heteroarilo seleccionado de:



(D) heteroarilo sustituido de la fórmula:



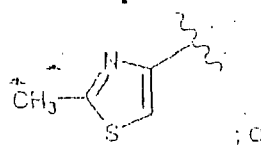
(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces el grupo es:



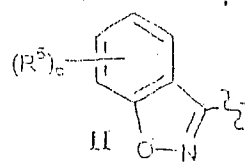
donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^6 es flúor.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 está seleccionado de:

- (A) fenilo;
- (B) fenilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están independientemente seleccionados de: cloro, flúor o trifluormetilo;
- (C) piridilo;
- (D) heteroarilo sustituido que tiene la fórmula:



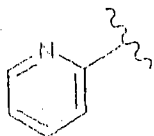
(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces el grupo es:



donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^3 es flúor;

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el cual R^1 es piridilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el cual R^1 es



8. El compuesto de la reivindicación 1 donde X es $=C(NOR^3)$, y R^3 está seleccionado de H o alquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 donde R^3 está seleccionado de H, metilo o etilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^3 es metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 donde: (1) M^2 es nitrógeno, y (2) M^3 y M^4 están seleccionados de modo que: (a) uno es carbono y el otro es nitrógeno, o (b) ambos son nitrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el cual

M^3 es carbono, y M^4 es nitrógeno;

n es 2;

a es 0 ó 1;

b es 0 ó 1;

c es 0 ó 1, y cuando c es 1 entonces R^6 es halo;

e es 1 a 5; y

p es 2.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y es $=C(C^*)$

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es alquilo de C_1 - C_3

15. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es:

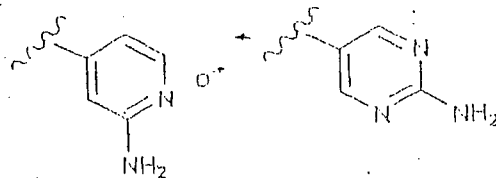


16. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual R^2 es un anillo heteroarilo de seis miembros.

17. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual R^2 está seleccionado de piridilo, piridilo sustituido con $\text{---NR}^4\text{R}^5$, pirimidinilo, o pirimidinilo sustituido con $\text{---NR}^4\text{R}^5$.

18. El compuesto de la reivindicación 15, en el cual R^2 es, piridilo sustituido con ---NH_2 , o pirimidinilo sustituido con ---NH_2 .

19. El compuesto de la reivindicación 16, donde R^2 es



20. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^4 es H o alquilo inferior; R^5 es H, alquilo C_1 a C_6 , o ---C(O)R^4 es alquilo, hidroxilo o flúor; y R^{13} es alquilo, hidroxilo, o flúor.

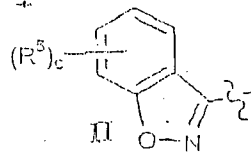
21. El compuesto de la reivindicación 18 en el cual R^4 es H o metilo; R^5 es H o metilo; R^{12} es hidroxilo o flúor; y R^{13} es hidroxilo o flúor.

22. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual:

(1) R^1 está seleccionado de:

(A) arilo;

- (B) arilo sustituido donde los sustituyentes en dicho arilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; o (2) alquilo; o (3) alquilo sustituido;
- (C) heteroarilo; o
- (D) heteroarilo sustituido; o
- (E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es:



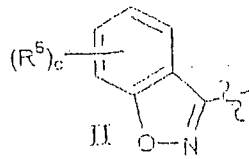
- (2) X es $=C(NOR^3)$;
- (3) R^3 está seleccionado de H o alquilo;
- (4) M^2 es nitrógeno;
- (5) Y es $=C(O)$;
- (6) M^3 y M^4 están seleccionados de manera que: (1) uno es carbono y el otro es nitrógeno; o (2) ambos son nitrógeno;
- (7) Z es alquilo C_1 a C_3 ; y
- (8) R^2 es un anillo heteroarilo de seis miembros.

23. El compuesto de la reivindicación 16 en el cual:

- (1) R^1 está seleccionado de:
- (A) fenilo;
- (B) fenilo sustituido donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; (2) alquilo; (3) alquilo sustituido con halo;
- (C) heteroarilo seleccionado de: piridilo, tienilo, pirimidinilo, tiazolilo o N-Oxido de piridilo; o

(D) tiazolilo sustituido con alquilo; o

(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



• donde c es 0 ó 1, y cuando c es 1, entonces R^5 es halo;

(2) R^3 está seleccionado de H, metilo o etilo;

(3) n es 2,

(4) a es 0 ó 1;

(5) b es 0 ó 1;

(6) c es 0 ó 1 y cuando c es 1 entonces R^6 es halo,

(7) e es 1 a 5,

(8) p es 2,

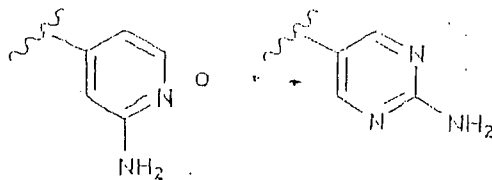
(9) R^4 es H o alquilo inferior,

(10) R^5 es H, alquilo C_1 a C_6 ó $-C(O)R^4$;

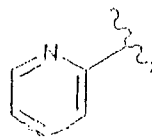
(11) R^{12} es alquilo, hidroxilo o flúor, y

(12) R^{13} es alquilo, hidroxilo o flúor.

24. El compuesto de la reivindicación 21 en el cual R^2 es



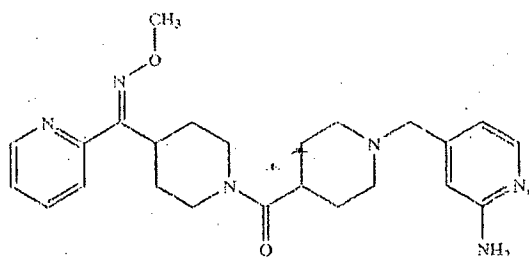
R^1 es



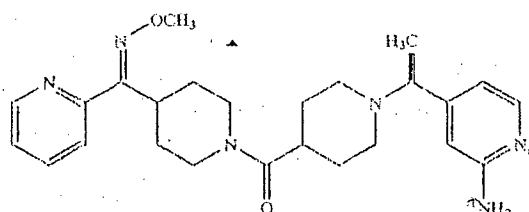
M² es nitrógeno, M³ es carbono, y M⁴ es nitrógeno.

25. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

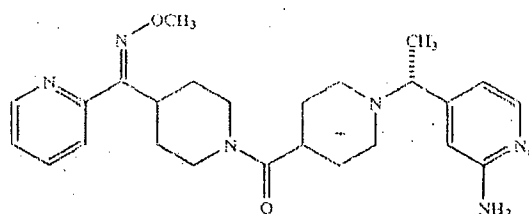
(32)



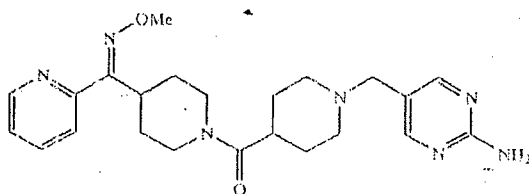
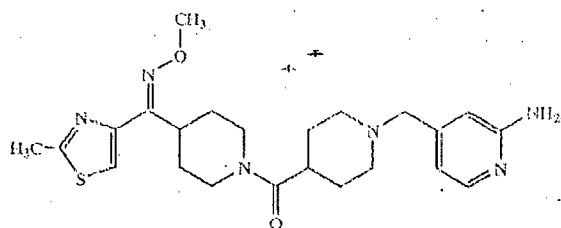
54



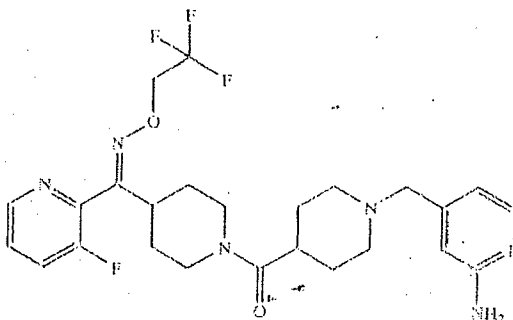
55



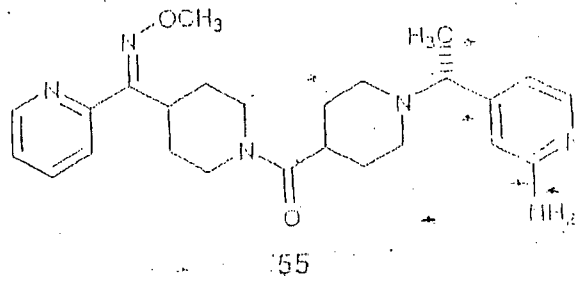
253A



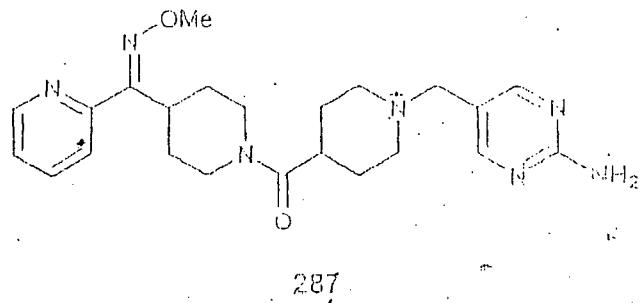
and



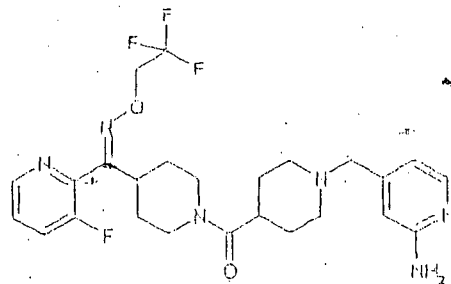
29. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



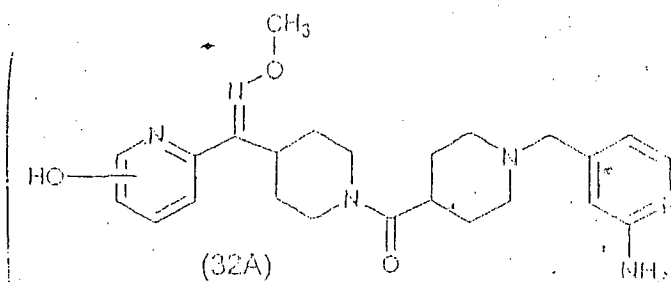
30. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



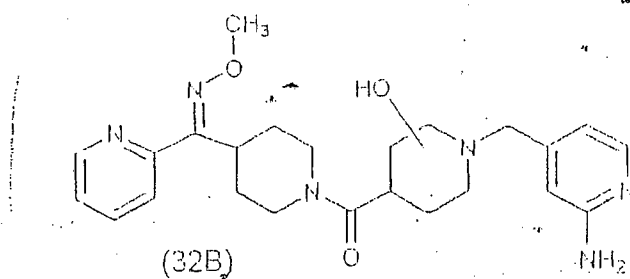
31. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



32. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

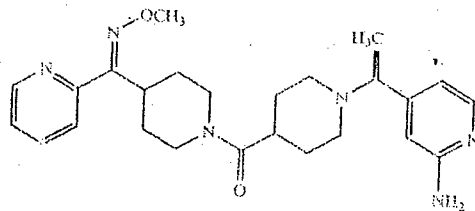
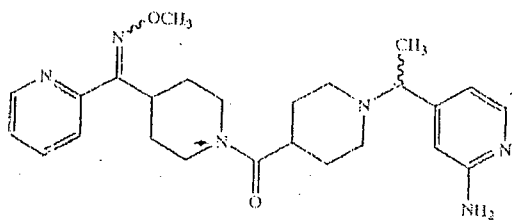
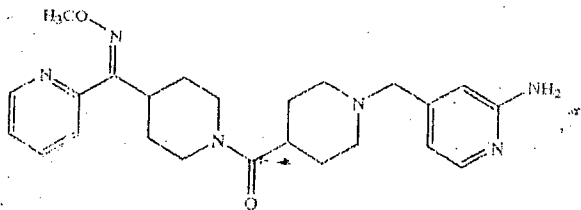
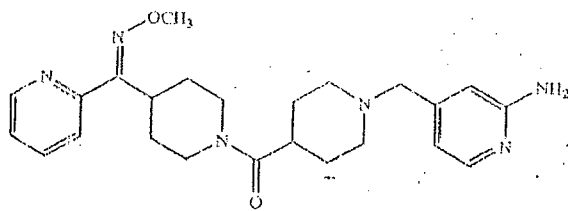
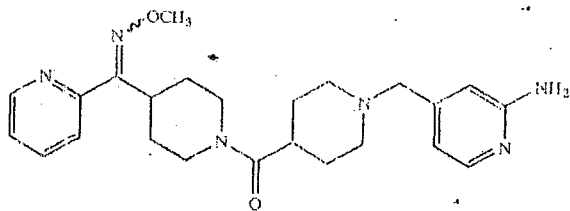
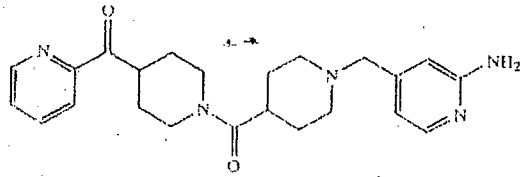
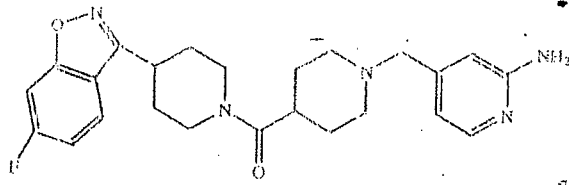


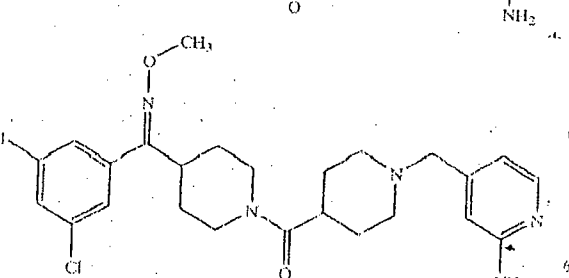
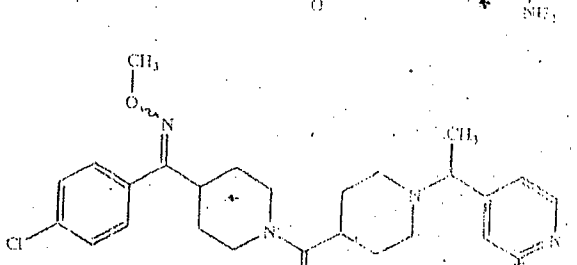
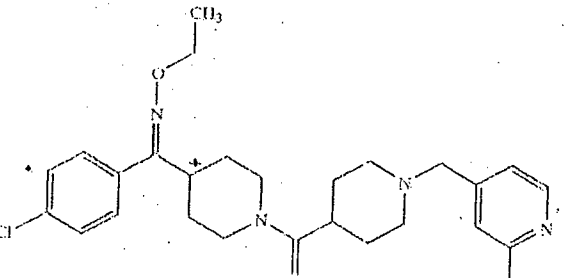
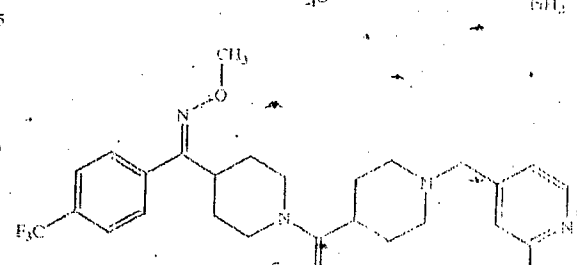
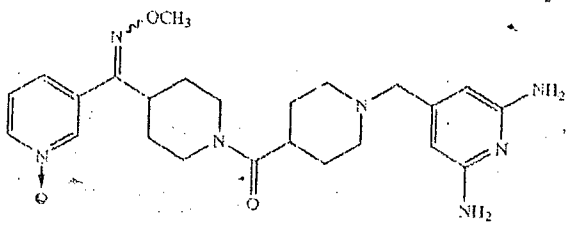
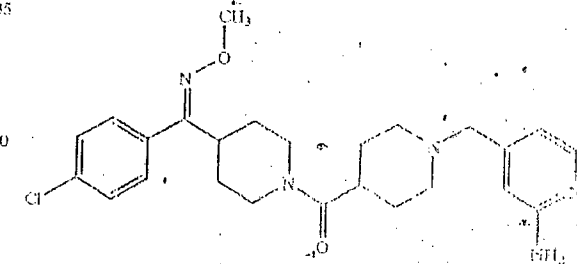
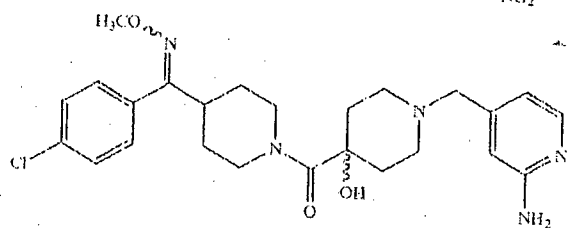
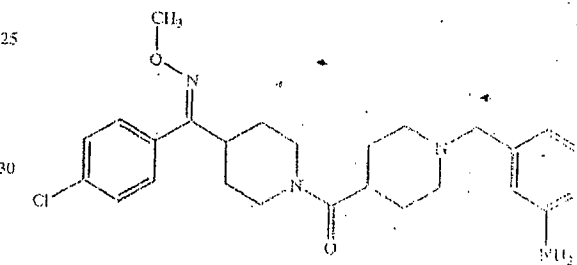
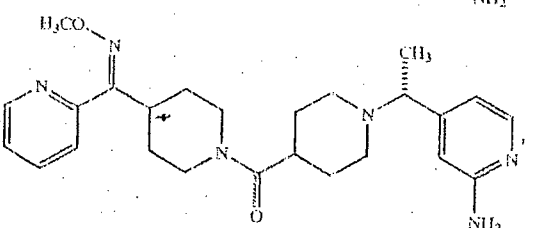
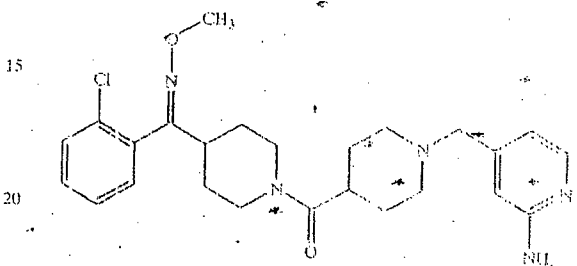
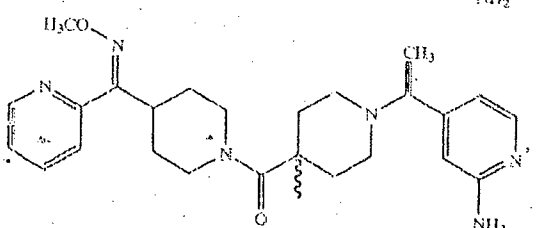
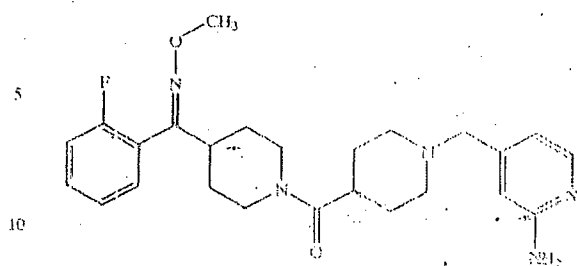
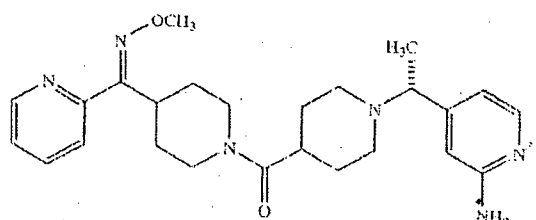
33. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

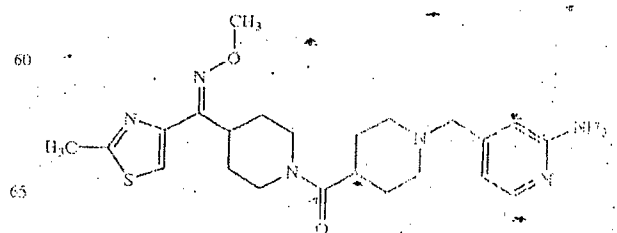
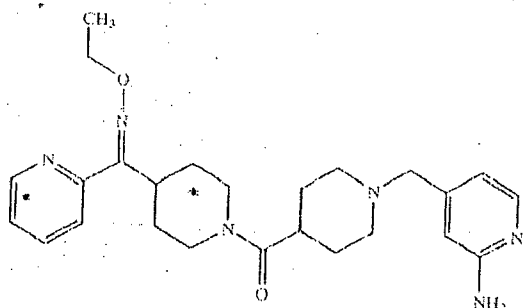
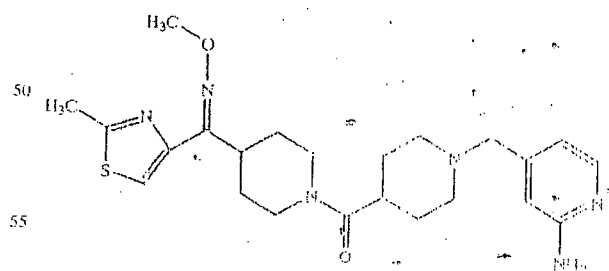
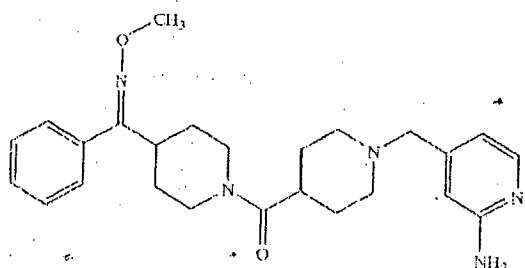
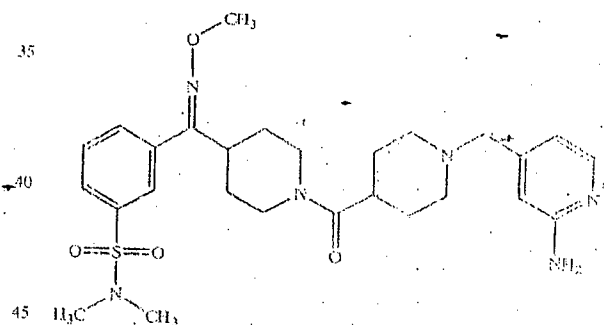
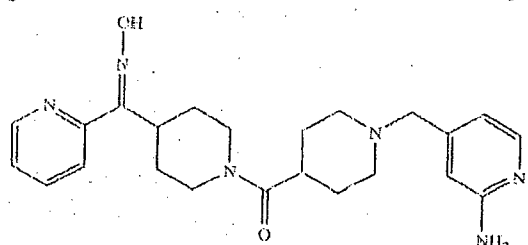
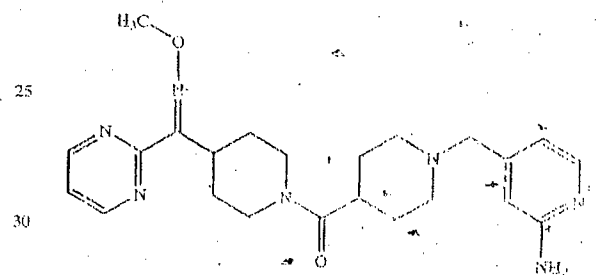
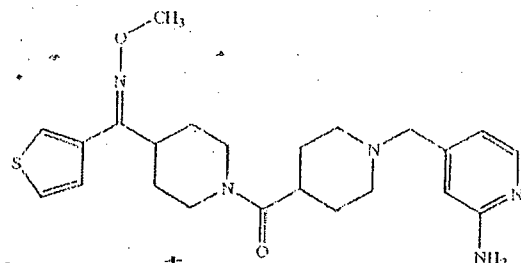
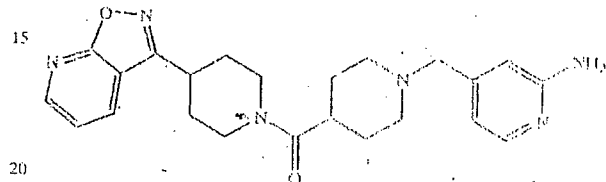
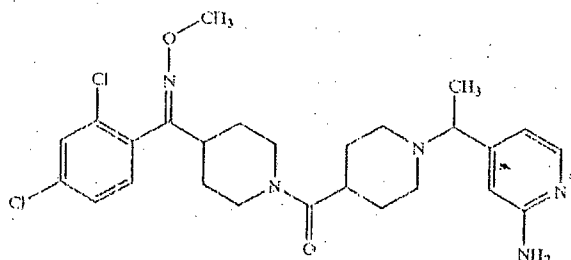
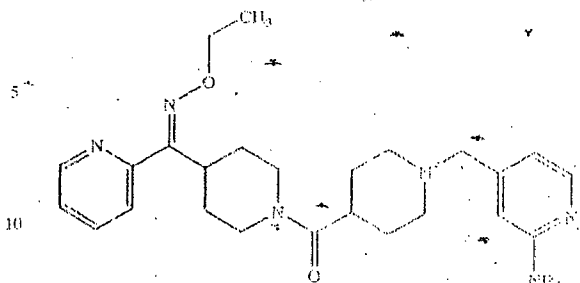
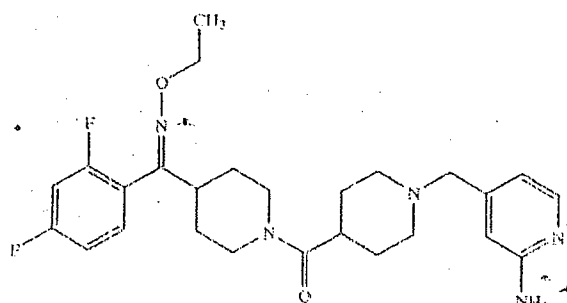


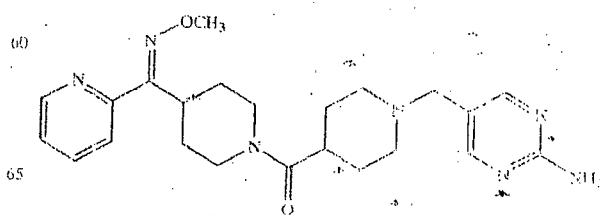
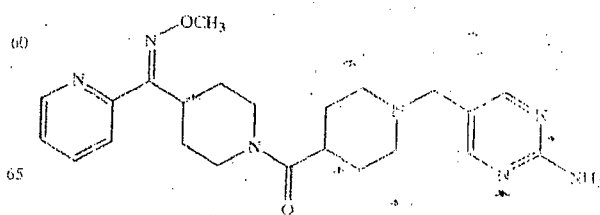
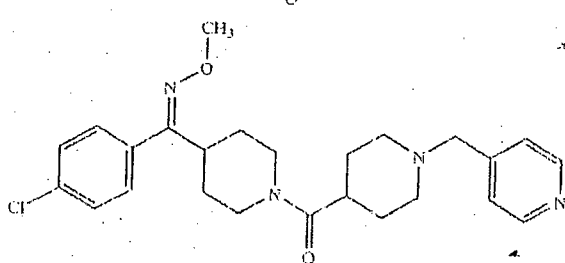
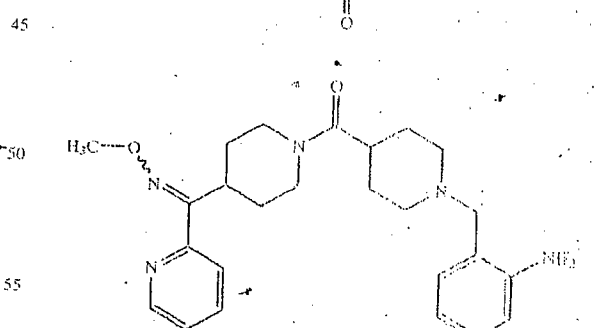
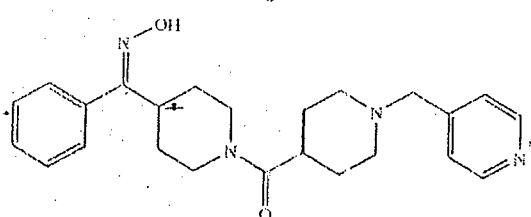
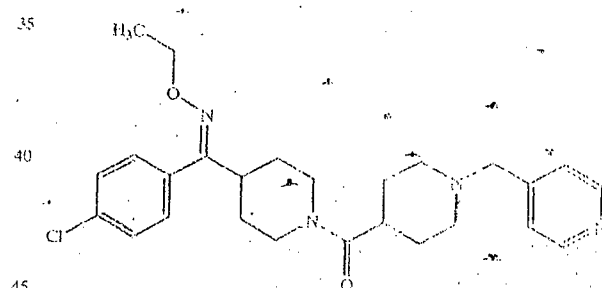
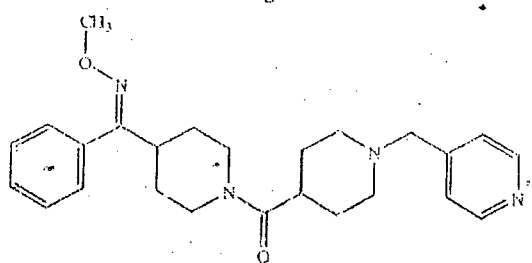
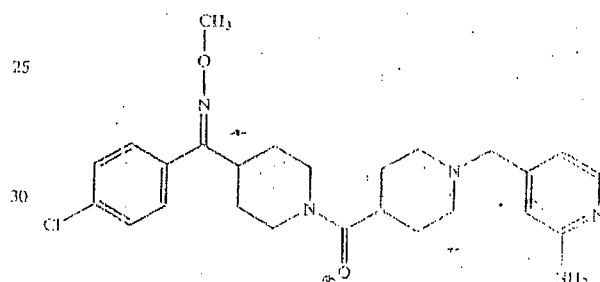
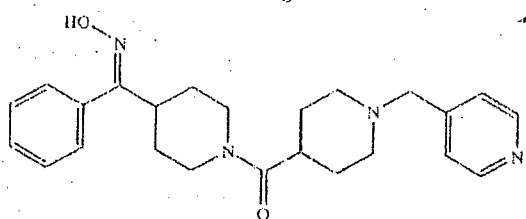
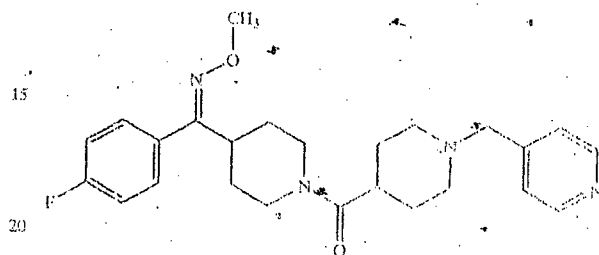
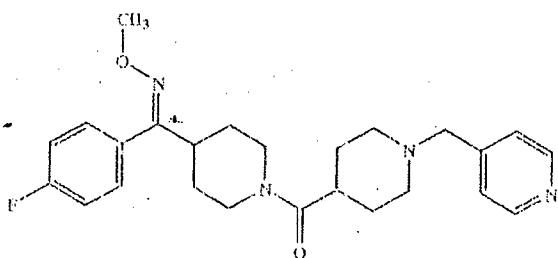
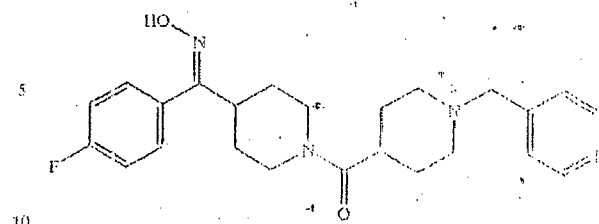
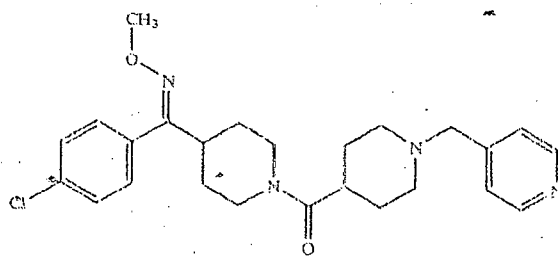
34. Una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33.

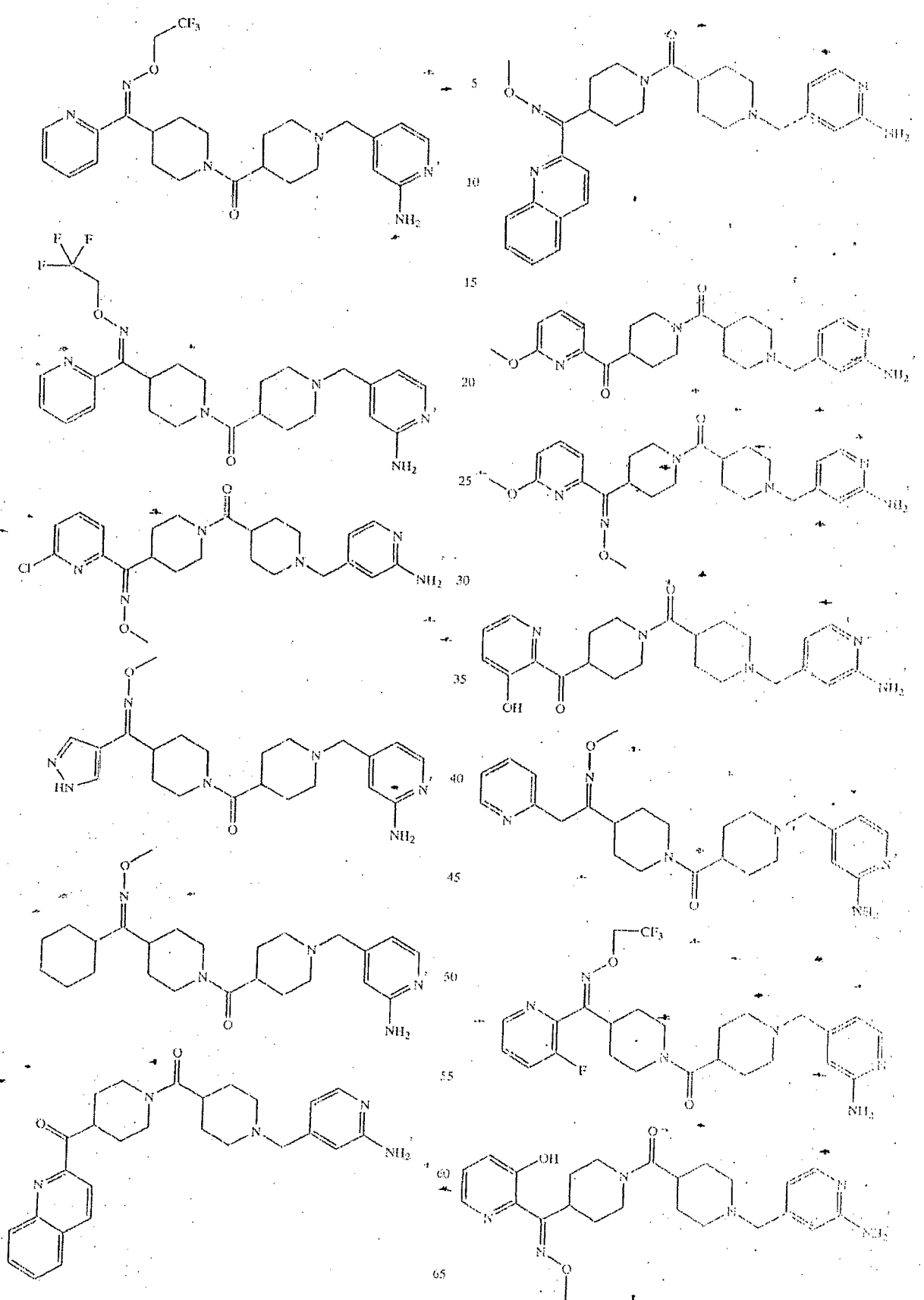
35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformedo por:



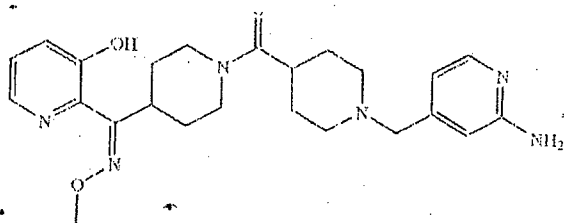




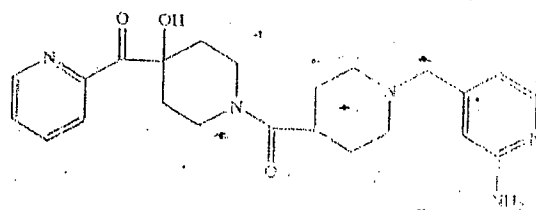




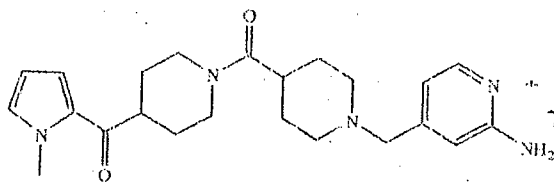
~~341~~ 27
340



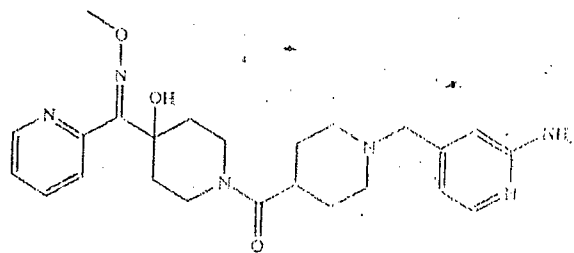
5



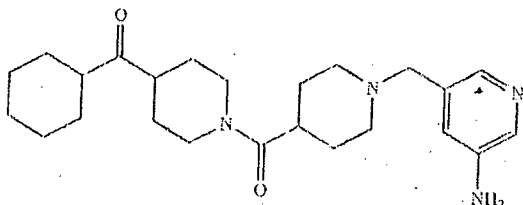
11)



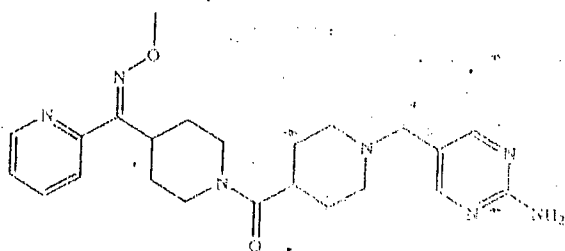
15



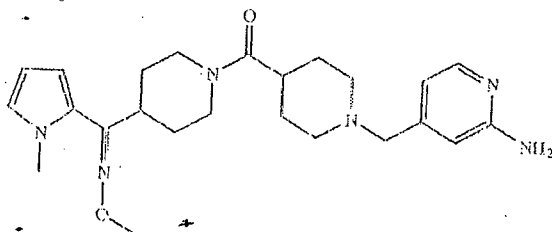
29)



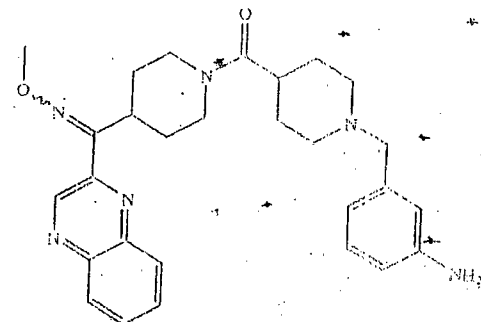
25



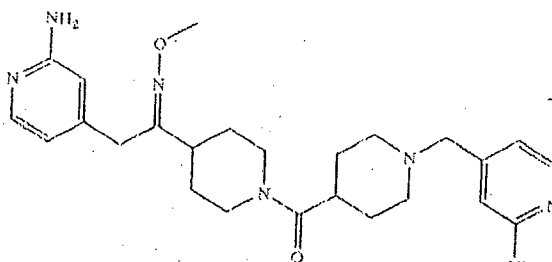
30



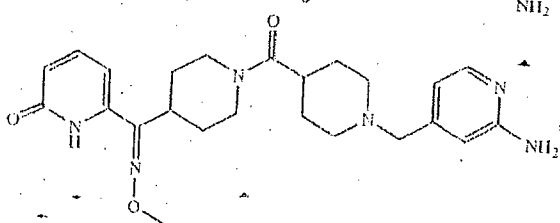
35



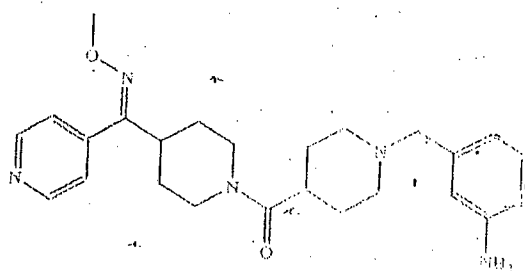
40



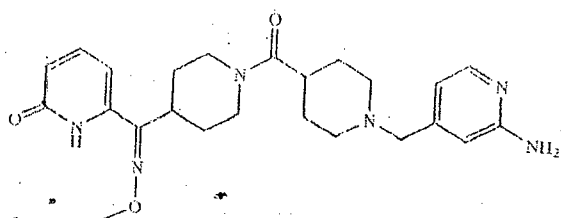
45



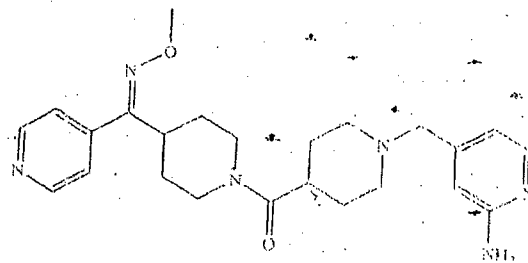
50



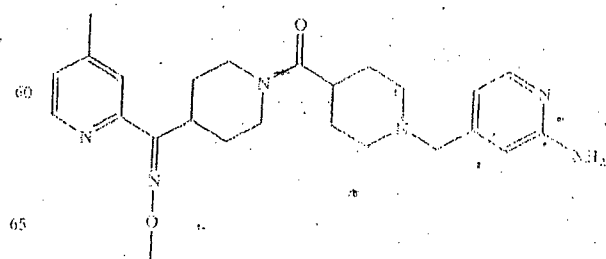
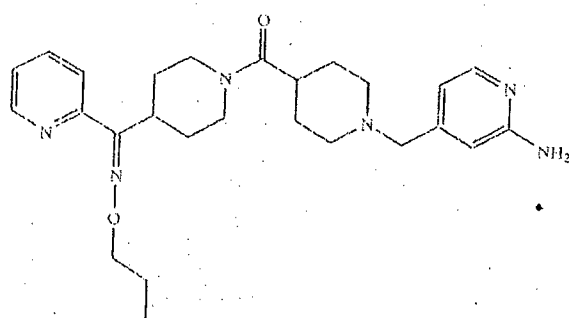
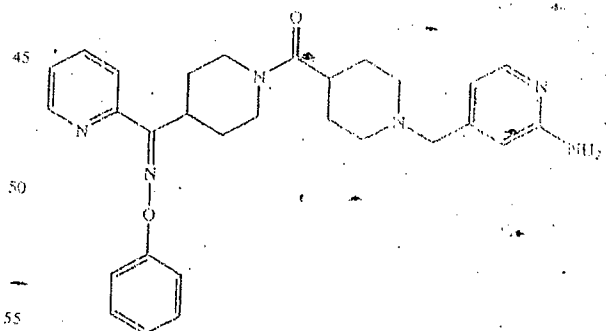
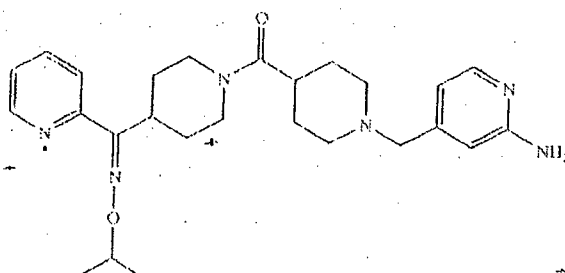
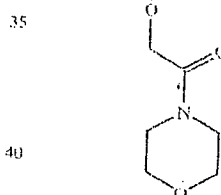
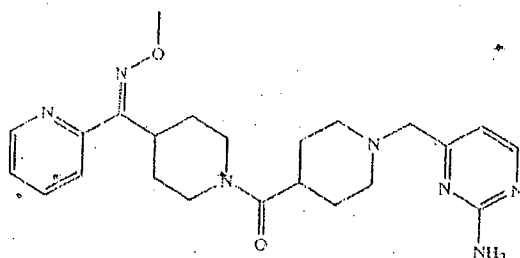
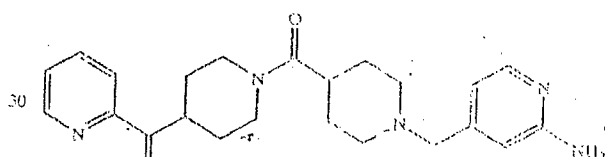
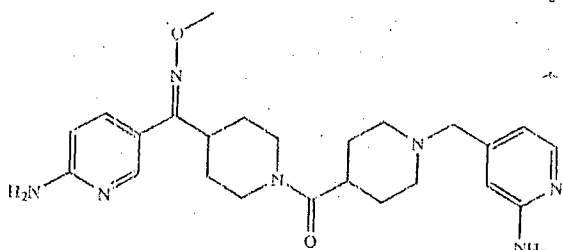
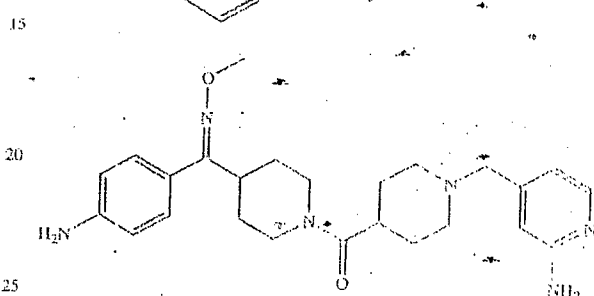
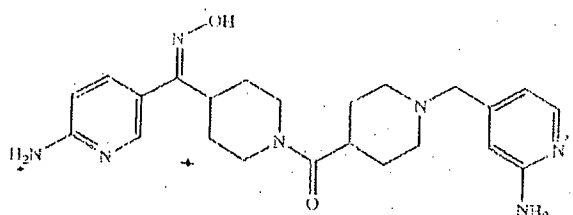
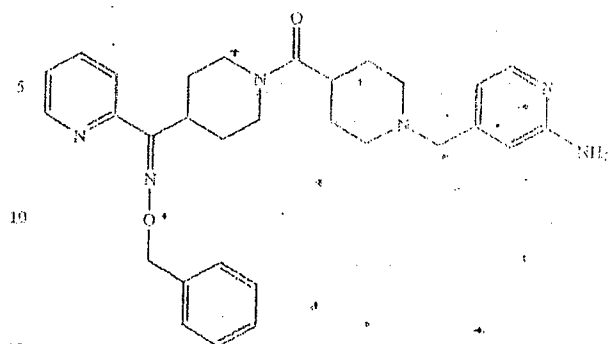
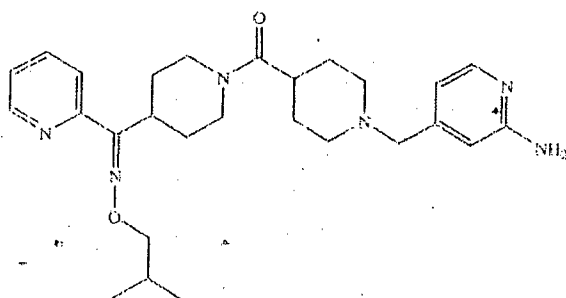
55



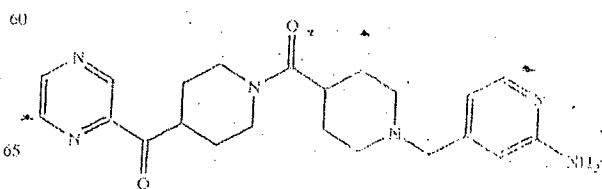
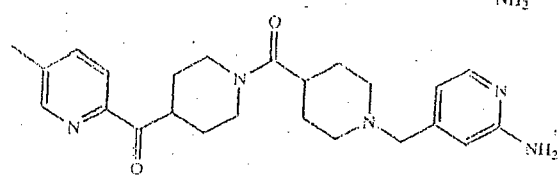
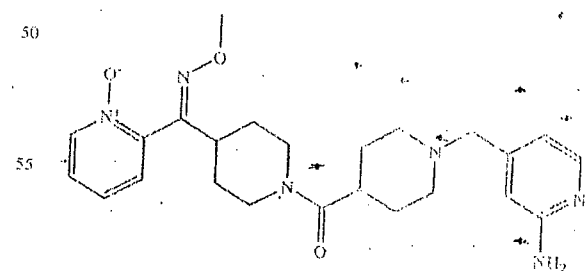
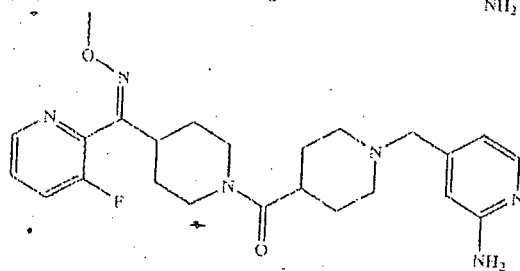
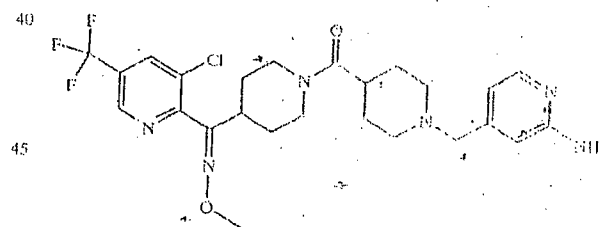
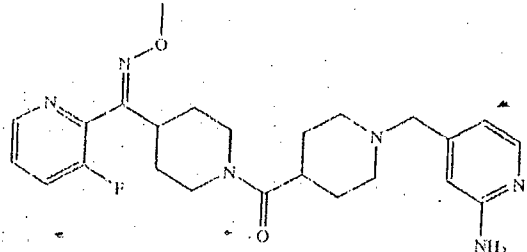
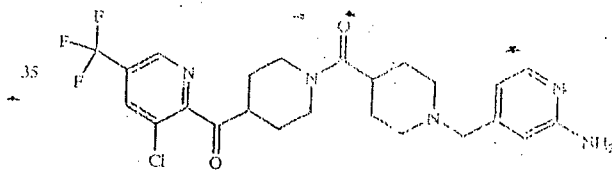
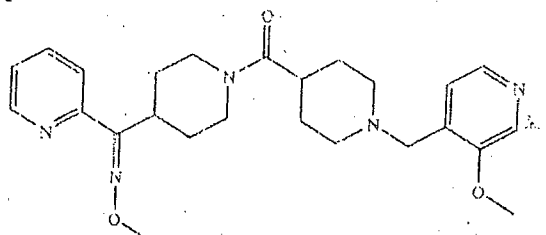
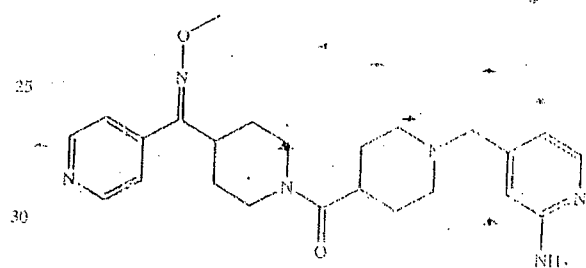
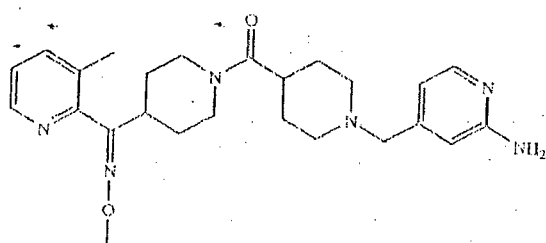
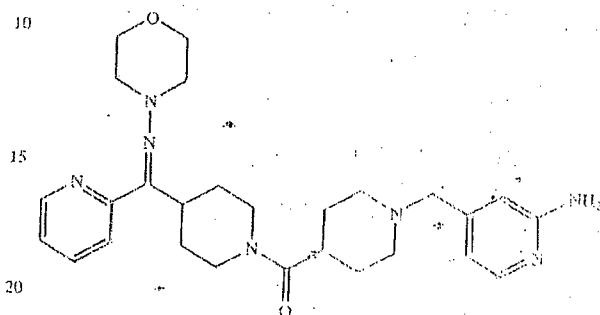
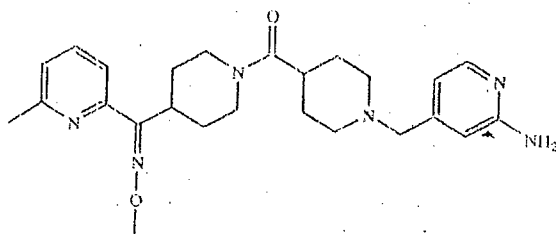
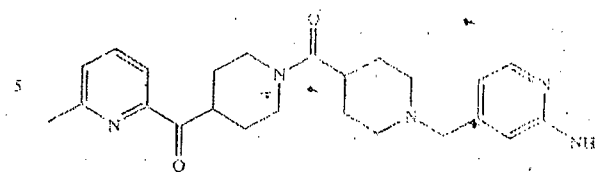
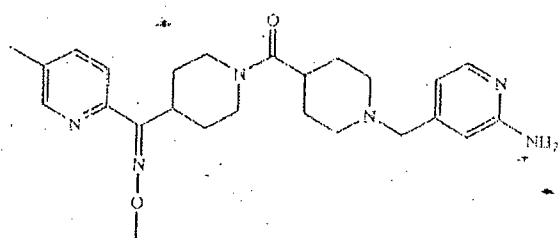
60

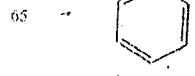
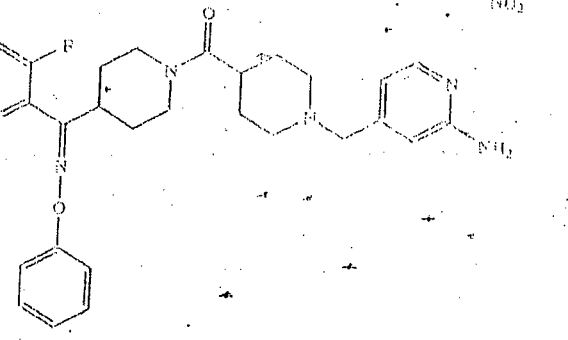
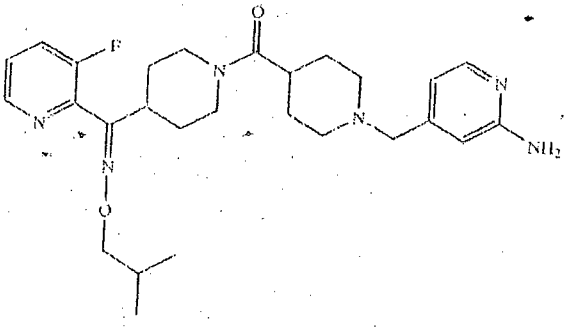
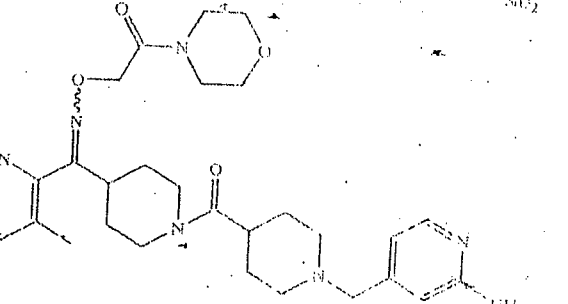
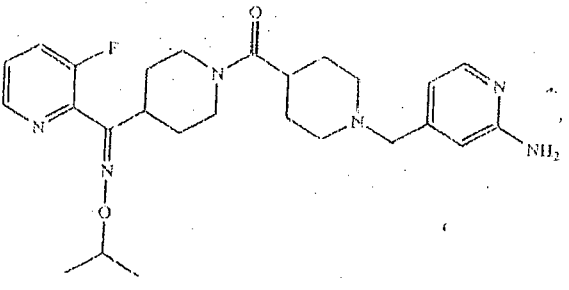
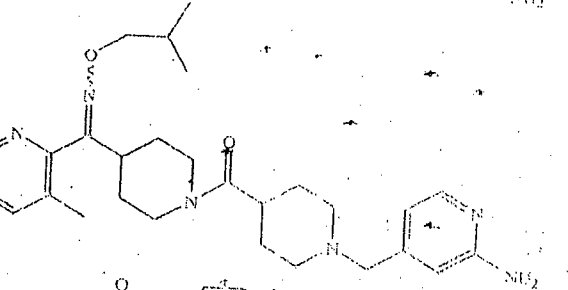
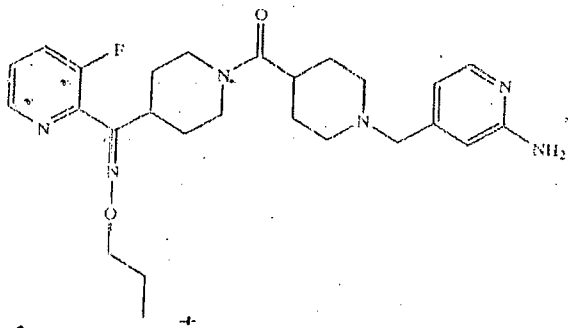
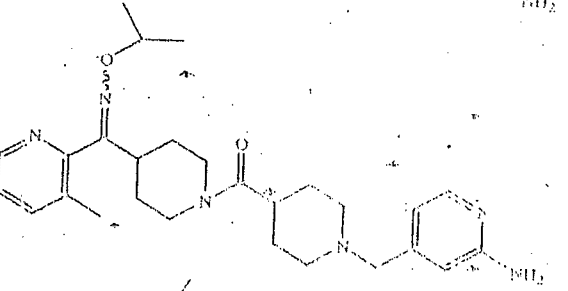
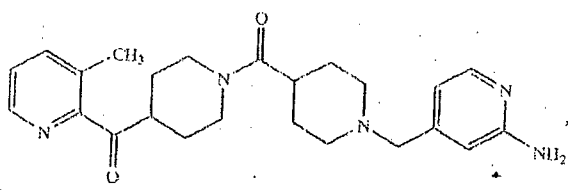
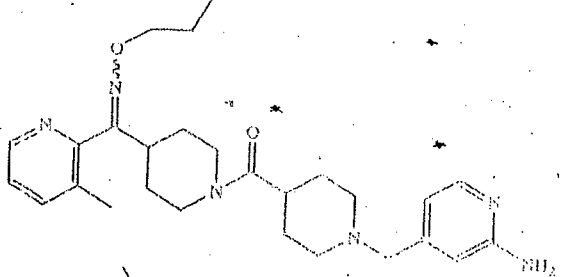
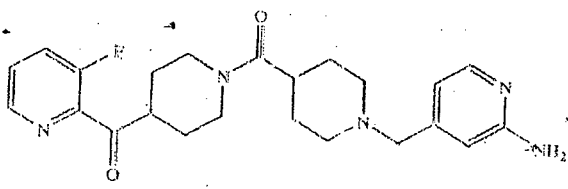
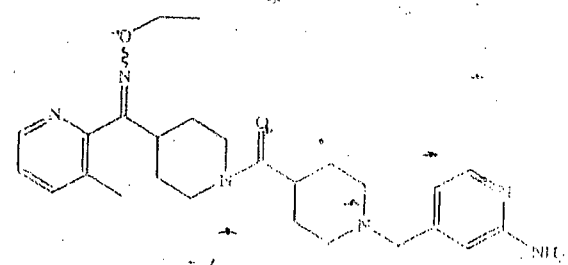
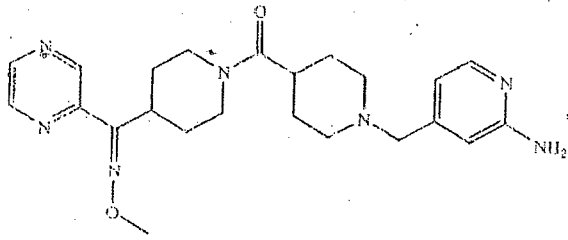


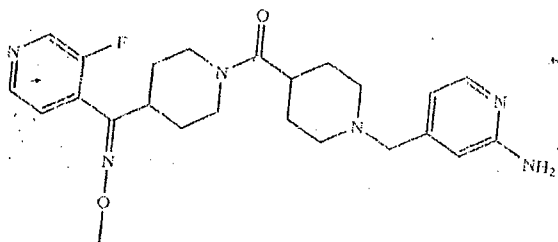
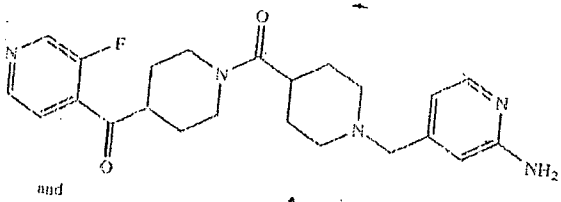
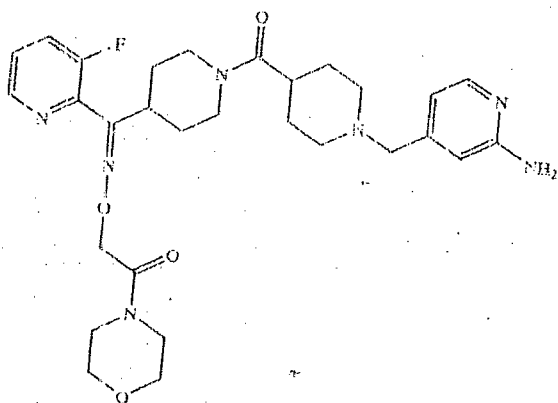
65



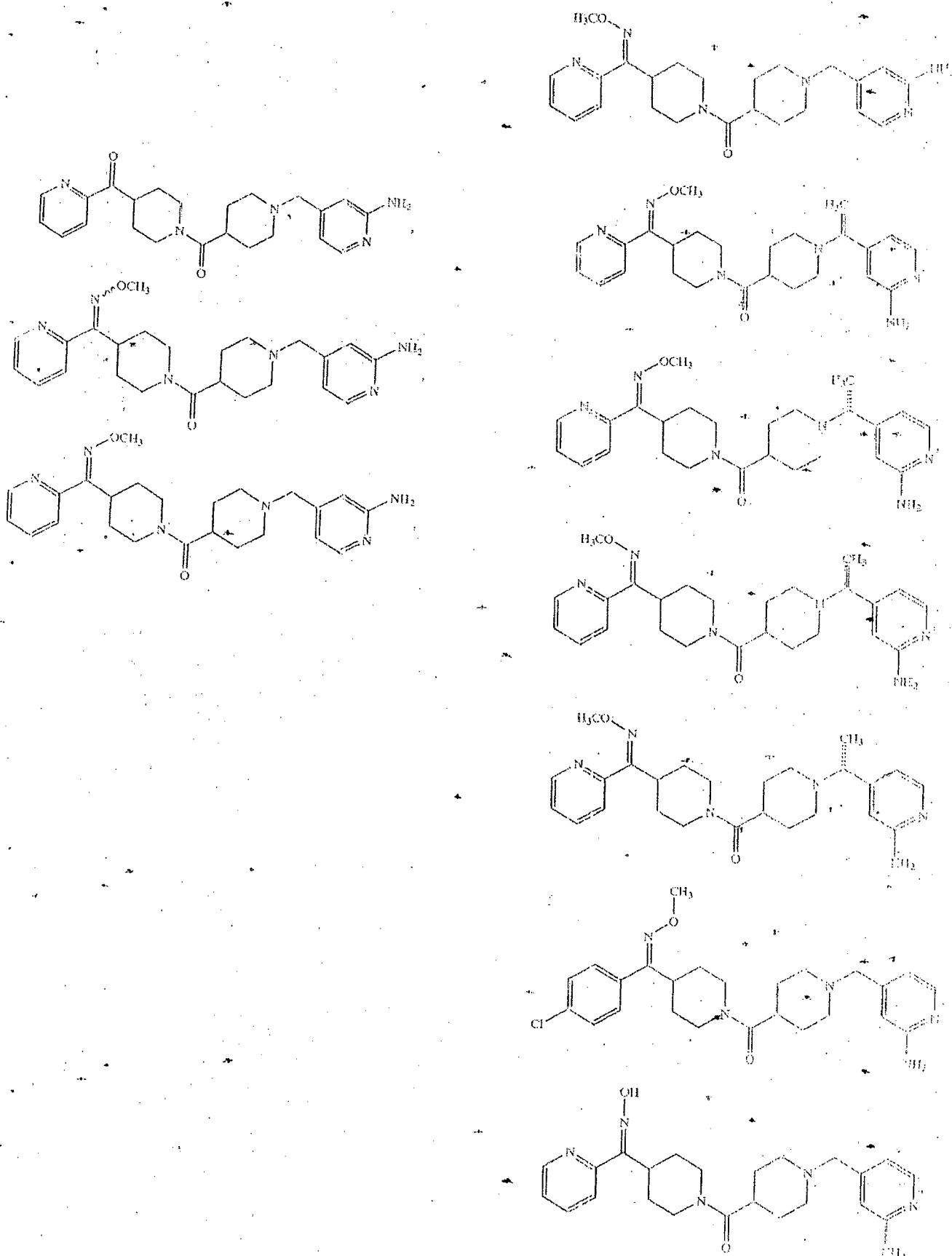
~~343~~ 31
342

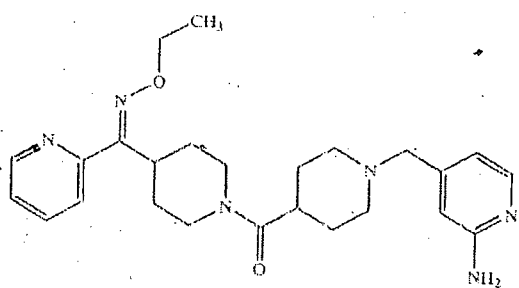




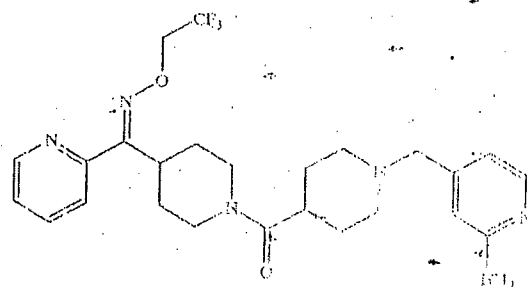


36 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformed por:

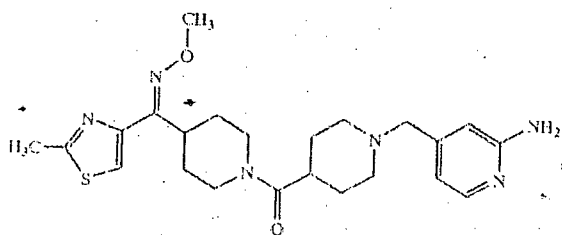




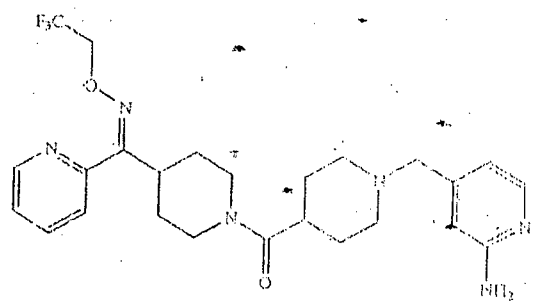
5



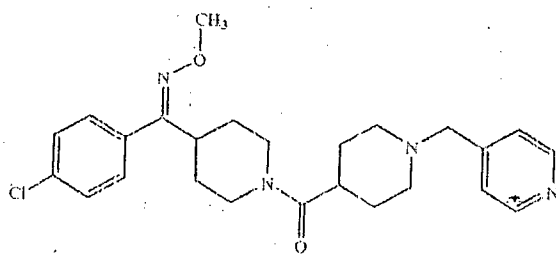
10



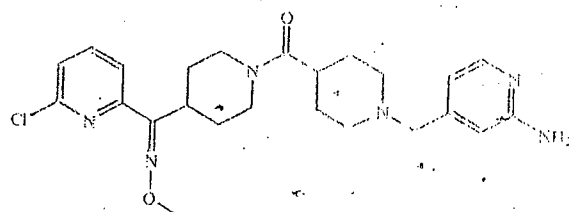
15



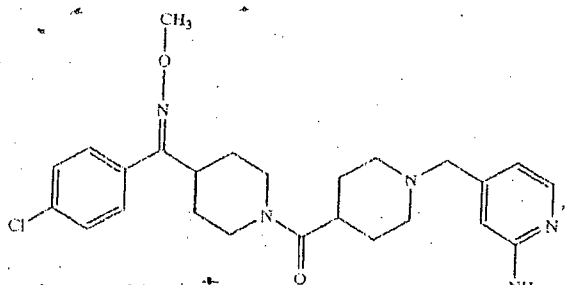
20



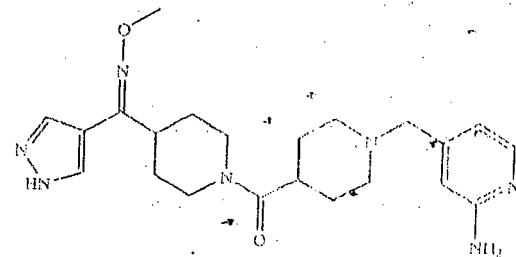
25



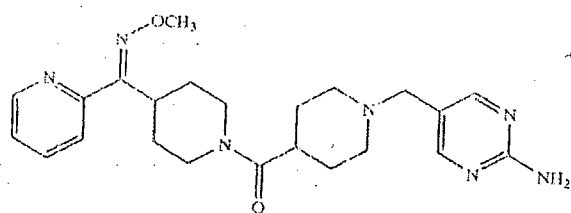
30



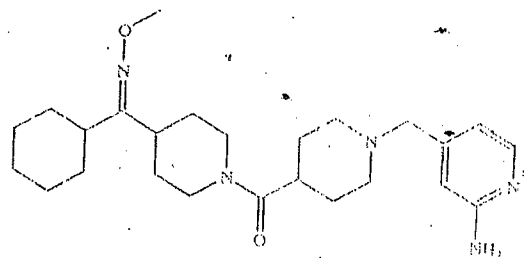
35



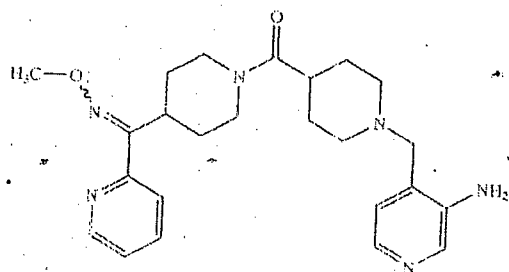
40



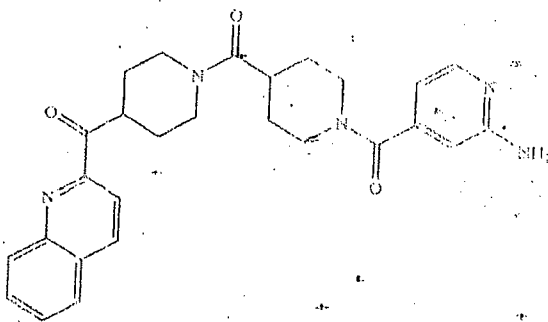
45



50



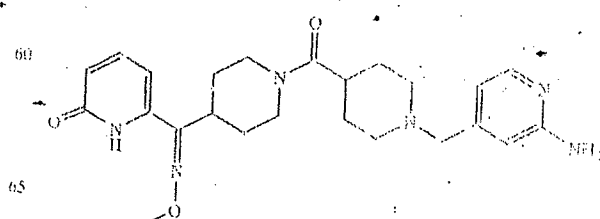
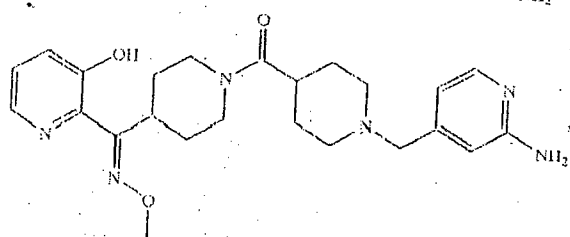
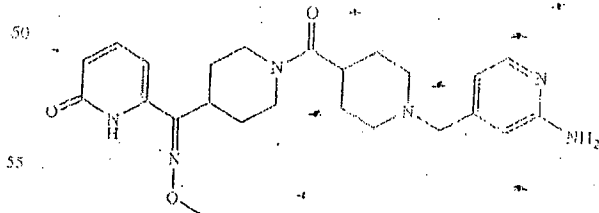
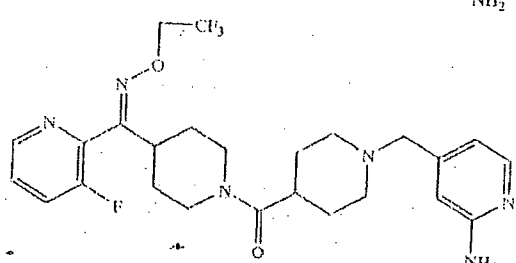
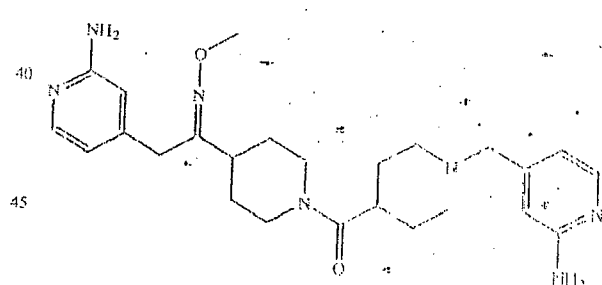
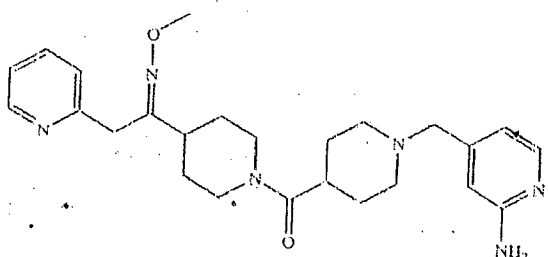
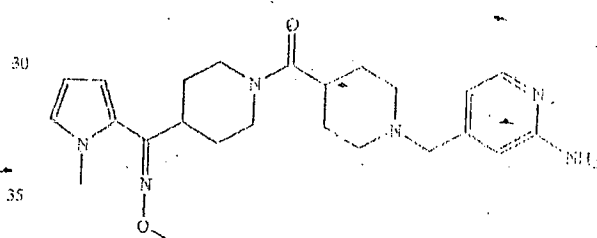
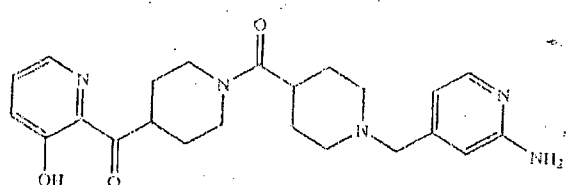
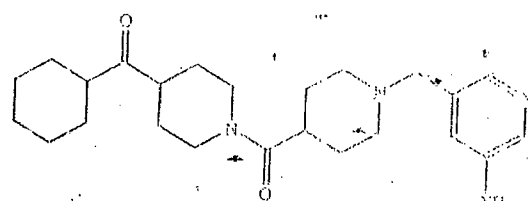
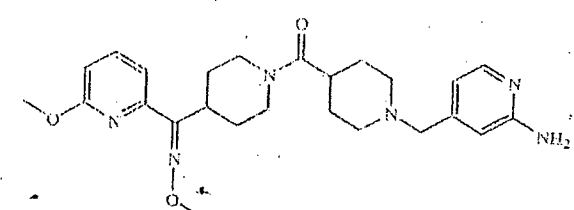
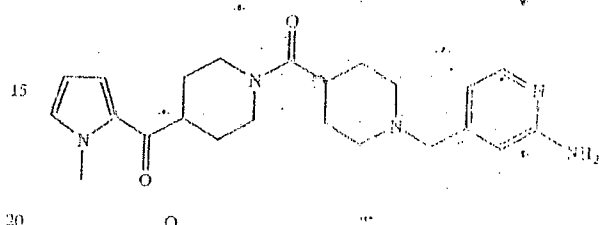
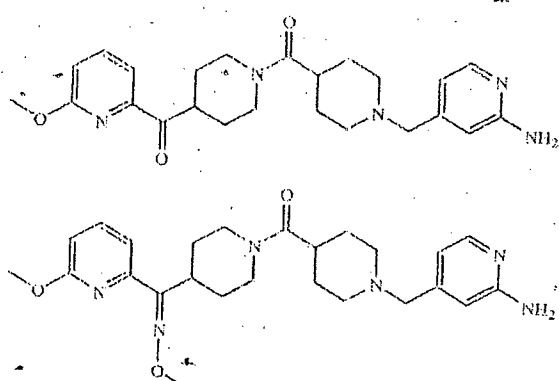
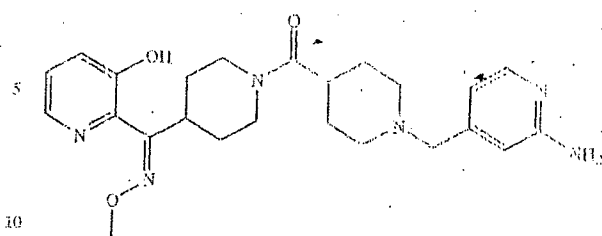
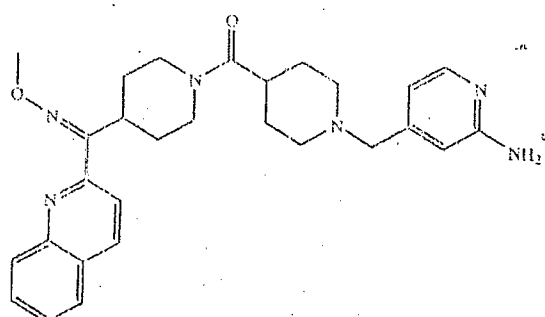
55

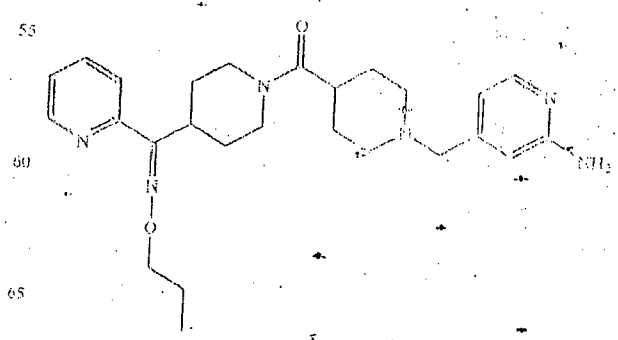
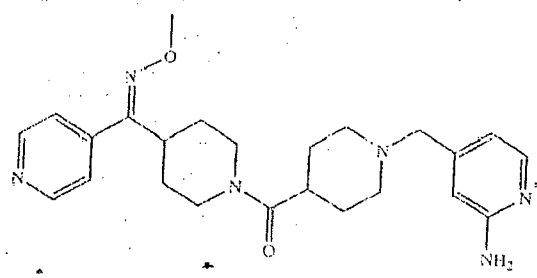
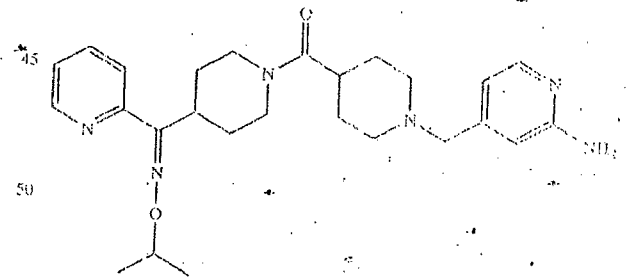
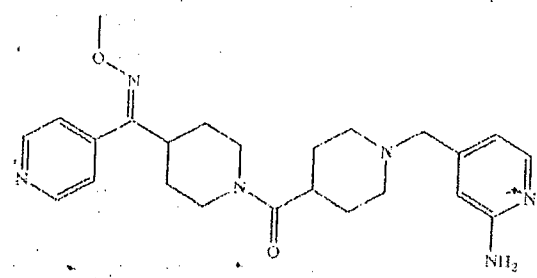
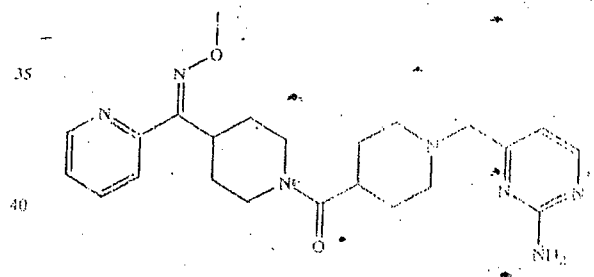
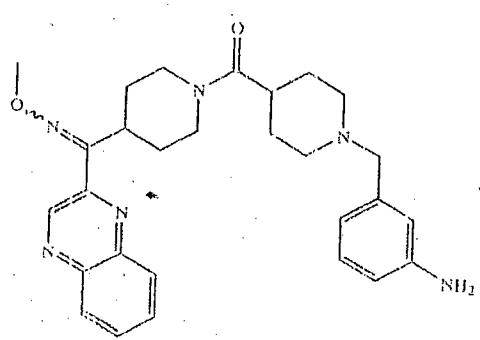
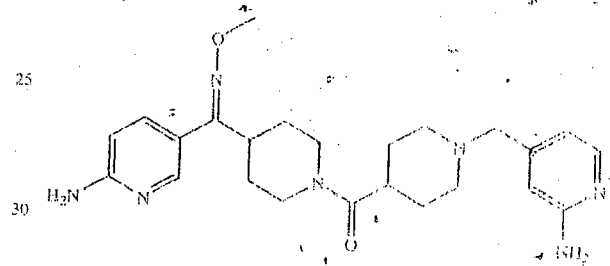
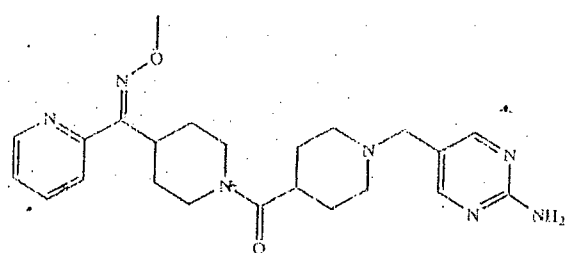
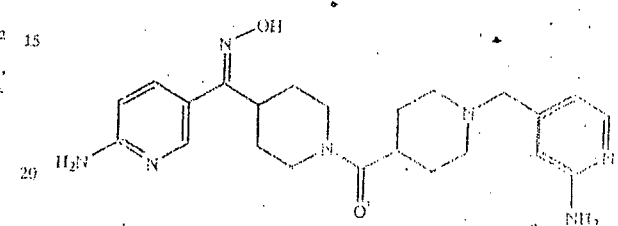
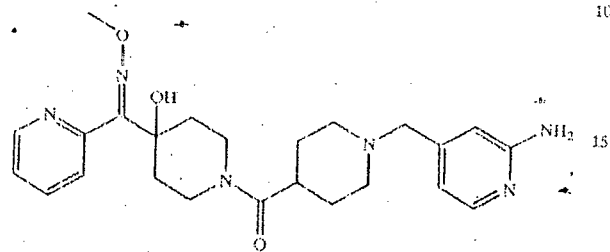
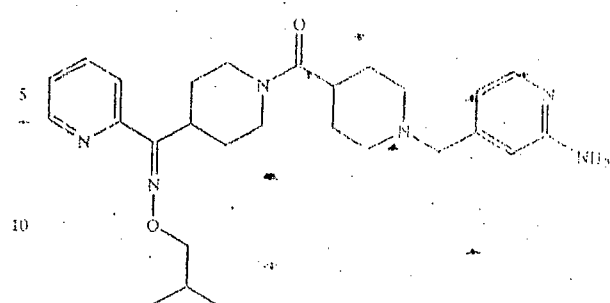
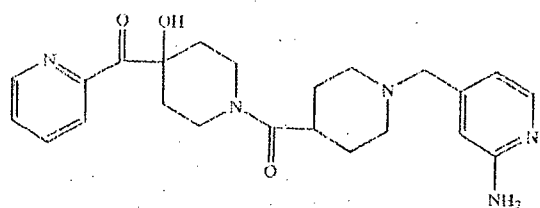


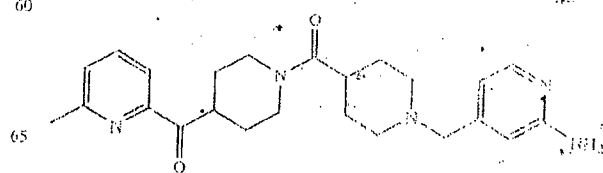
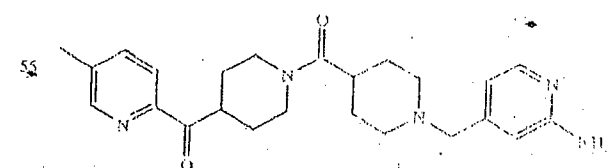
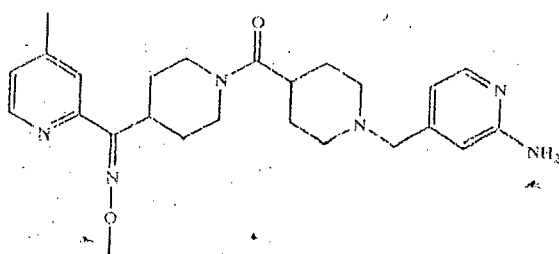
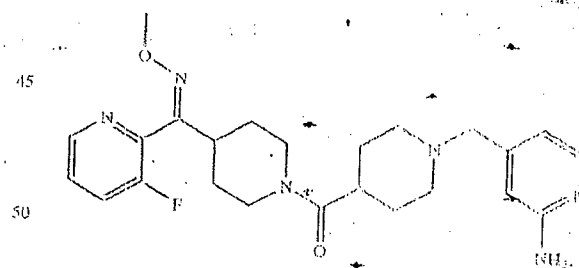
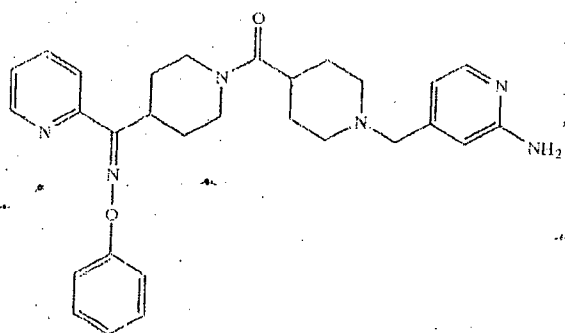
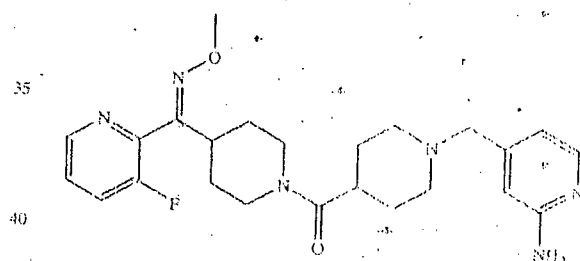
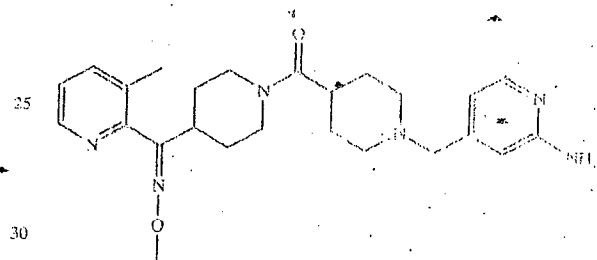
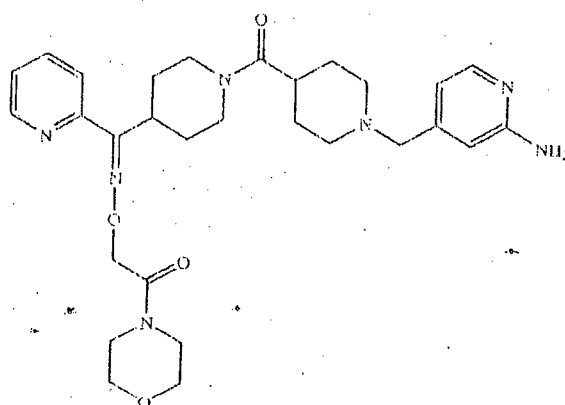
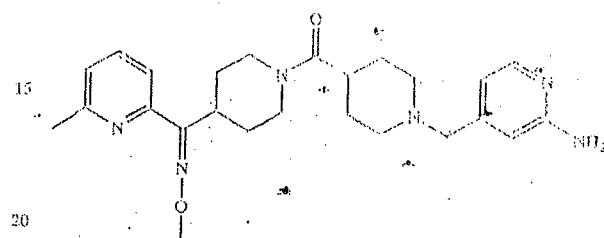
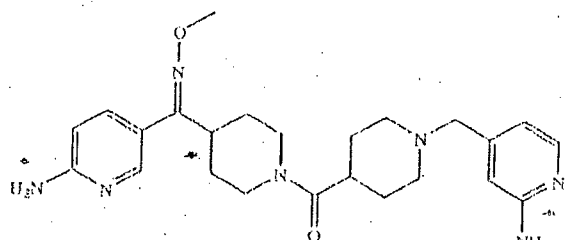
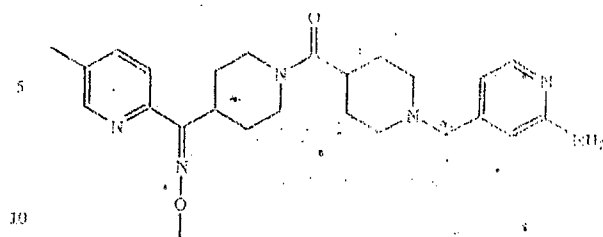
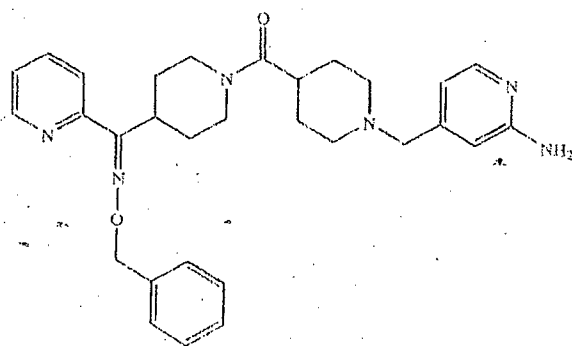
60

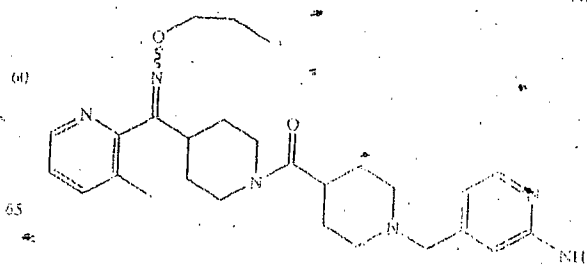
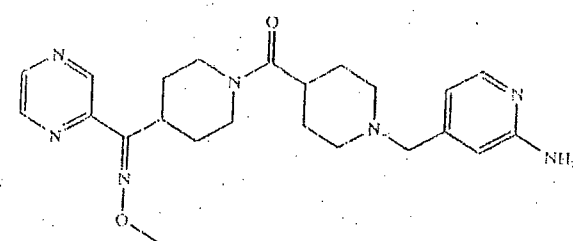
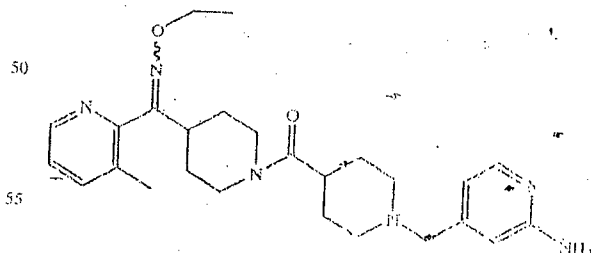
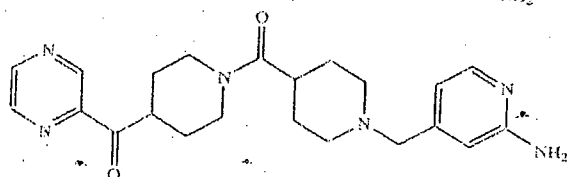
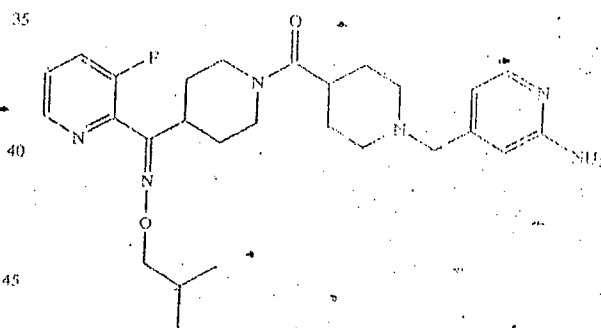
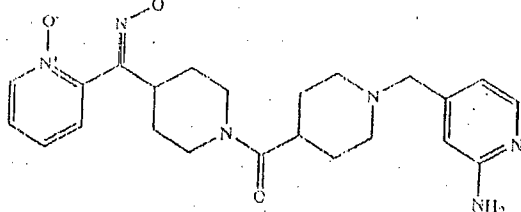
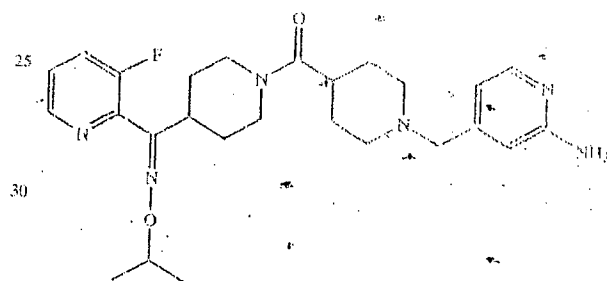
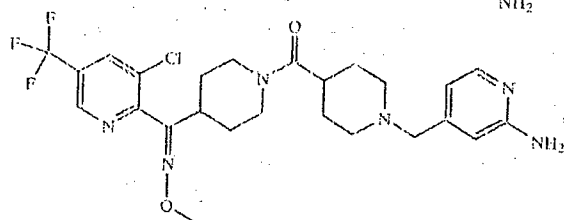
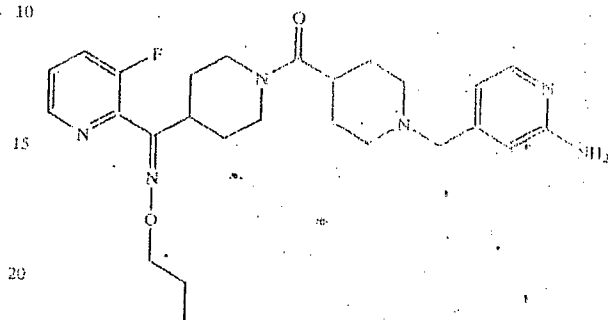
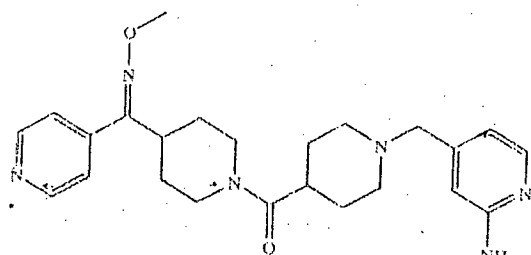
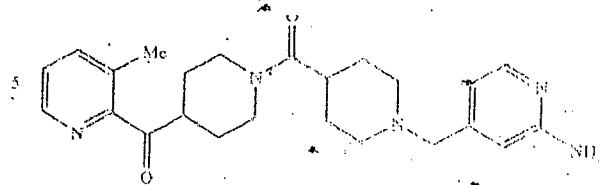
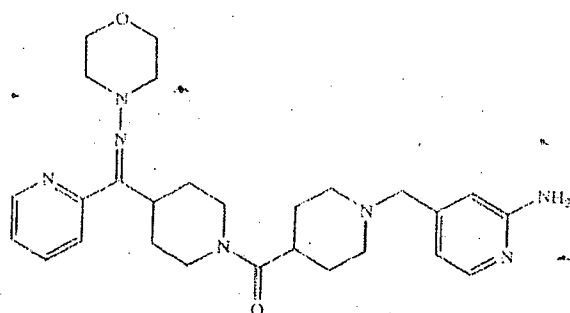
65

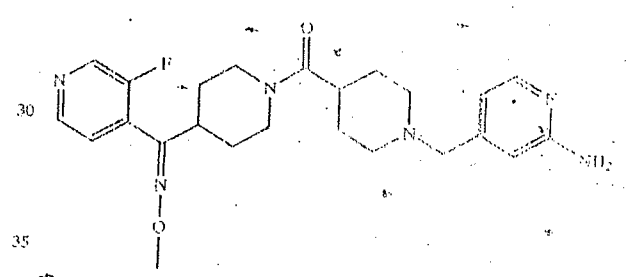
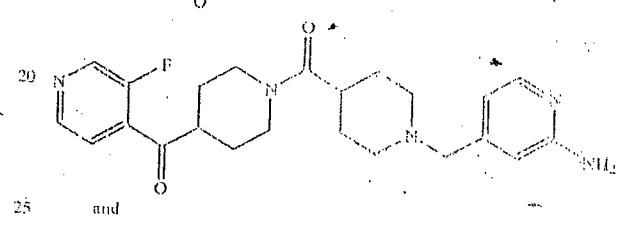
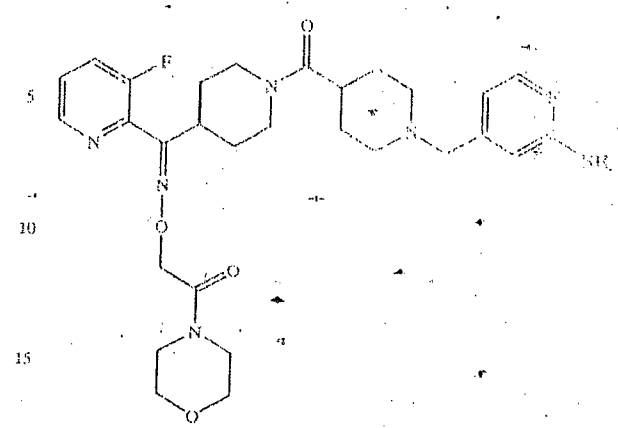
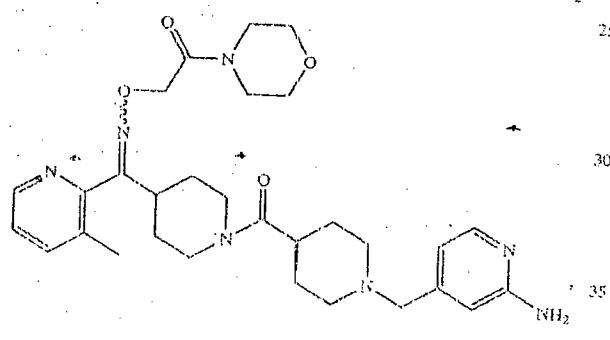
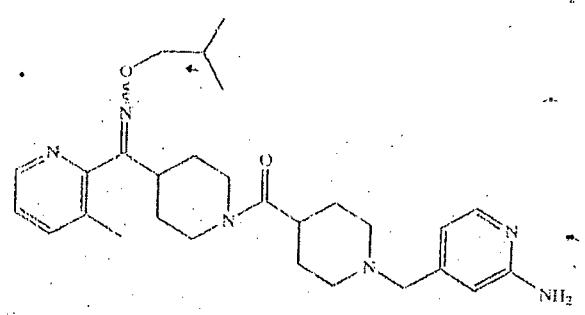
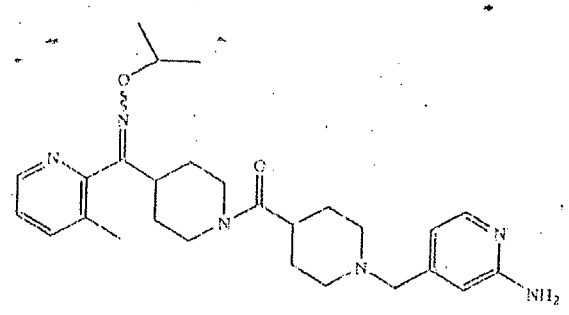
~~348~~ 347











NUEVOS COMPUESTOS NO IMIDAZOL

REFERENCIA A SOLICITUDES DE PATENTES RELACIONADA

Esta solicitud reclama prioridad de la solicitud provisional No. Serial 60/240901 presentada el 17 de octubre de 2000.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La solicitud WO 95/14007 publicada el 26 de mayo de 1995, revela antagonistas del receptor H3 del tipo de imidazol.

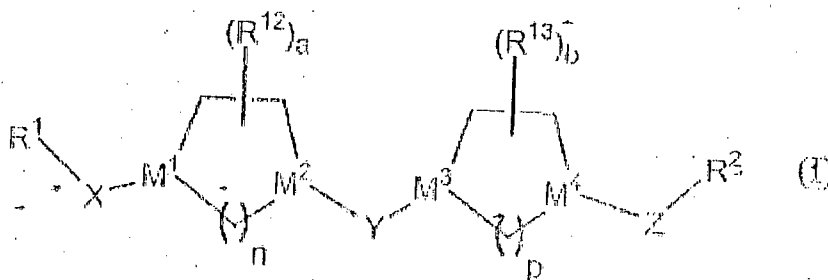
El Documento WO99/24405 publicada el 20 de mayo de 1999, revela ligandos del receptor H3 del tipo imidazol.

El documento US 5,869,479 concedida el 9 de febrero de 1999, revela composiciones para el tratamiento de síntomas de rinitis alérgica usando una combinación de al menos un antagonista del receptor H1 y al menos un antagonista del receptor H3.

En vista del interés del arte en compuestos que afectan los receptores H3, nuevos compuestos que son antagonistas de los receptores H3, representarían una contribución Bienvenida al estado del arte. Esta invención provee justamente dicha contribución.

Resumen de la Invención

La presente solicitud provee nuevos compuestos de estructura I



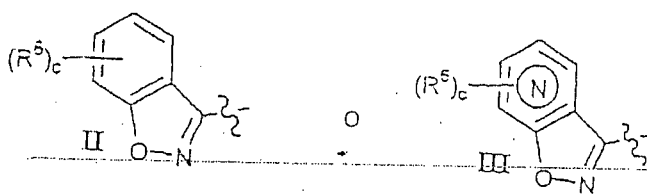
O sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

(1) R1 se selecciona entre

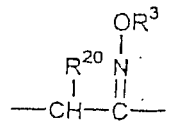
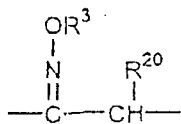
- (a) arilo;
- (b) heteroarilo;
- (c) heterocicloalquilo;
- (d) alquilo;
- (e) cicloalquilo; o
- (f) alquilarilo;

donde dichos grupos R^1 están opcionalmente substituidos con 1 a 4 substituyentes seleccionados de:

- (1) halógeno (por ejemplo, Br, F, o Cl, preferiblemente F o Cl);
 - (2) hidroxilo (es decir, -OH)
 - (3) alcoxi inferior (por ejemplo, alcoxi C_1 a C_5 , preferiblemente alcoxi de C_1 a C_4 , más preferiblemente alcoxi C_1 a C_2 , y más preferiblemente metoxi);
 - (4) $-CF_3$;
 - (5) CF_3O- ;
 - (6) $-NR^4R^5$;
 - (7) fenil;
 - (8) $-NO_2$;
 - (9) $-CO_2R^4$;
 - (10) $-CON(R^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente;
 - (11) $-S(O)_mN(R^{20})_2$ donde cada R^{20} es igual o diferente H o un grupo alquilo, preferiblemente alquilo C_1 a C_4 , más preferiblemente alquilo C_1-C_2 , y más preferiblemente metilo;
 - (12) $-CN$; o
 - (13) alquilo; o
- (2) R^1 y X tomados conjuntamente forman un grupo seleccionado de:



- (3) X está seleccionado de: $=C(O)$, $=C(NOR^3)$, $=C(NNR^4R^5)$,

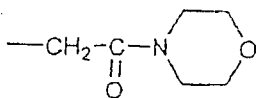


- (4) M^1 es un carbono;
- (5) M^2 está seleccionado de C o N;
- (6) M^3 y M^4 están independientemente seleccionados de C o N;
- (7) Y está seleccionado de: $-CH_2-$, $=C(O)$, $=C(NOR^{20})$ (donde R^{20} es tal como se ha definido anteriormente), o $=C(S)$;
- (8) Z es un grupo alquilo $C_1 - C_6$;
- (9) R^2 es un anillo heteroarilo de cinco a seis miembros, comprendiendo dicho anillo heteroarilo de 6 miembros 1 o 2 átomos de nitrógeno, siendo el resto de los átomos del anillo carbono, y dicho anillo heteroarilo de cinco miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno, o azufre siendo el resto de los átomos del anillo carbono; estando dichos anillos heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente substituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi

inferior, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{N})\text{C}(\text{NR}^4\text{R}^5)_2$, o $-\text{CN}$;

(10) R^3 está seleccionado de:

- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_5$;
- (c) arilo;
- (d) heteroarilo;
- (e) heterocicloalquilo;
- (f) arilalquilo (por ejemplo, aril (C_1 a C_4) alquilo, por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w$ arilo donde w es 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1, tal como, por ejemplo $-\text{CH}_2$ fenilo o $-\text{CH}_2$ fenilo sustituido);
- (g) $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente,
- (h) $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;
- (i) $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ donde R^{30} es un grupo heterocicloalquilo, tal como, por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo, incluyendo



(j) $-\text{CF}_3\text{O}$

(k) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

donde dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y la porción arilo de dicho arilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre: halógeno (por ejemplo, F o Cl), $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, donde cada R^{45} está independientemente seleccionado de: H, alquilo, alquilarilo, o alquilarilo en el cual

dicha porción arilo está substituida con 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados entre $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, halógeno, alquilo, $-\text{NO}_2$, o $-\text{CN}$;

(11) R^4 está seleccionado de: hidrógeno, alquilo, $\text{C}_1 - \text{C}_6$, arilo, alquilarilo, estando dichos grupos arilo y alquilarilo opcionalmente substituidos con 1 a 3 substituyentes seleccionados entre: halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, o $-\text{CN}$; donde R^{45} es tal como se ha definido anteriormente;

(12) R^5 está seleccionado de: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^4$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 está independientemente seleccionado y R^4 es tal como se ha definido anteriormente;

(13) R^4 y R^5 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de cinco o seis miembros (por ejemplo, morfolina);

(14) R^6 está seleccionado de: alquilo, arilo, alquilarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, CF_3O , $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente, o $-\text{CN}$;

(15) R^{12} está seleccionado entre: alquilo, hidroxilo, alcoxi, o flúor;

(16) R^{13} está seleccionado entre: alquilo, hidroxilo, alcoxi, o flúor;

(17) a (subscripto para R^{12}) es 0 a 2;

(18) b (subscripto para R^{13}) es 0 a 2;

(19) c (subscripto para R^6) es 0 a 2;

(20) e es 0 a 5;

(21) m es 1 o 2;

(22) n es 1, 2 o 3; y

(23) p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando M^3 y M^4 son ambos nitrógeno, entonces p es 2 o 3 (es decir, p no es 1 cuando M^3 y M^2 son ambos nitrógeno).

Esta invención provee también una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula I, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Esta invención provee además un método de tratamiento de: alergia, respuesta de las vías respiratorias inducidas por alergia (por ejemplo, vías respiratorias superiores), congestión, (por ejemplo, congestión nasal), hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácido del tracto gastro-intestinal, obesidad, desórdenes del sueño (por ejemplo, hypersomnia, somnolencia, y narcolepsia), trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención ADHD), hipo e hiperactividad del sistema nervioso central (por ejemplo, agitación y depresión), y otros desórdenes del sistema nervioso central (tal como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención provee además un método para tratar: alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención provee además un método para tratar: respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia (por ejemplo, vías respiratorias superiores) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención provee además un método para tratar: congestión (por ejemplo, congestión nasal) que comprende administrar a un paciente que necesita

dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención provee además una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, y una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Esta invención provee además un método para tratar: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia (por ejemplo, vías respiratorias superiores), y congestión (por ejemplo, congestión nasal) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Esta invención provee además un método para tratar: alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Esta invención provee además un método para tratar: respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia (por ejemplo, vías respiratorias superiores) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Esta invención provee además un método de tratamiento de: congestión nasal) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se usa aquí, los términos siguientes tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario:

alquilo- (incluyendo las porciones alquilo de alcoxi y alquilarilo)- representan cadenas de carbono rectas y ramificadas contiene de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente uno a seis átomos de carbono;

alquilarilo- representa un grupo alquilo, tal como el definido anteriormente, unido a un grupo arilo, tal como se define a continuación, donde dicho grupo arilo está ligado al resto de la molécula;

arilo (incluyendo la porción arilo de alquilarilo)- representa un grupo carbocíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono y que tiene por lo menos un anillo aromático (por ejemplo, arilo es un anillo fenilo), con todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del grupo carboxílicos destinados como posibles puntos de adhesión;

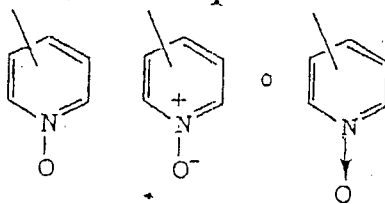
arilalquilo- representa un grupo arilo, tal como el definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, tal como el definido anteriormente, donde dicho grupo alquilo está ligado al resto de la molécula;

cicloalquilo- representa anillos carboxílicos saturados de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono;

halo (halógeno)- representa flúor, cloro, bromo y yodo;

heteroarilo- representa grupos cíclicos, que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, interrumpiendo dicho heteroátomo una estructura de anillo carboxílico y teniendo una cantidad suficiente de electrones pi deslocalizados para otorgarles carácter aromático, conteniendo los grupos heterocíclicos aromáticos preferiblemente de 2 a 14 átomos de carbono; entre los ejemplos se incluyen pero no están limitados a isotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo,

triazolo, tiazolilo, tienilo, furanilo (furilo), pirrolilo, pirazolilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo (por ejemplo, 2-, 3-, o 4-piridilo), N-óxido de piridilo (por ejemplo, N-óxido de 2-, 3-, o 4-piridilo), triazinilo, pteridinilo, indolilo, (benzopirrolilo), piridopirazinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxolinilo, naftiridinilo, donde dicho N-óxido de piridilo puede estar representado como:



heterocicloalquilo- representa un anillo carboxíclico saturado que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono, donde el anillo carboxíclico está interrumpido con 1 a 3 grupos hetero seleccionados entre -O-, -S- o -NR⁴⁰- donde R⁴⁰ representa alquilo C₁ a C₆, arilalquilo, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, o -C(O)N(R⁴⁵)₂ (donde R⁴⁵ es tal como se ha definido más arriba, y cada R⁴⁵ está independientemente seleccionados); entre los ejemplos se incluyen pero no están limitados a 2- o 3- tetrahydrofuranilo, 2- o 3- tetrahydrotienilo, 2-, 3- o 4- piperidinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, 2- o 3-piperizinilo, 2- o 4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3,5-tritiano, sulfuro de pentametileno, perhidroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, óxido trimetileno, azetidino, 1-azacicloheptanilo, 1,3-ditiano, 1,3,5-trioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-tioxanilo, y 1,3,5-hexahidrotiazinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo;

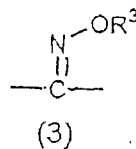
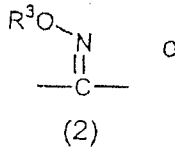
alquilo inferior- representa un grupo alquilo, tal como el definido anteriormente, que comprende 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono;

alcoxi inferior- presenta un grupo alcoxi cuya porción alquilo comprende 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono;

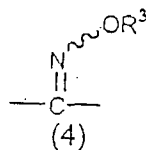
$=C(O)-$ representa



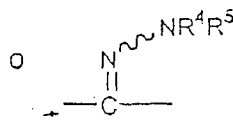
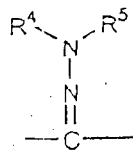
$=C(NOR^3)-$ representa



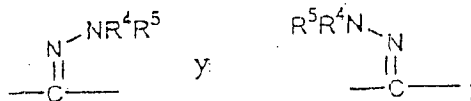
donde (1) representa una mezcla de isómeros de oxima; (2) representa un isómero geométrico de la oxima en el cual el grupo $-\text{OR}^3$ está en el mismo lado del doble enlace que el grupo a la izquierda del átomo de carbono; (3) representa un isómero geométrico de la oxima en el cual el grupo $-\text{OR}^3$ está en el mismo lado del doble enlace que el grupo a la derecha del átomo de carbono; y (1) puede estar también representado como:



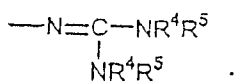
$=C(NNR^4R^5)$ representa



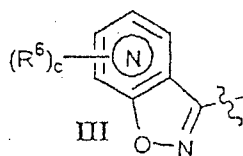
y representa una mezcla de los isómeros



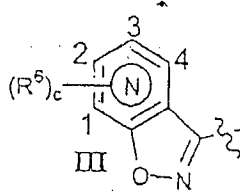
-(N)C(NR⁴R⁵)₂ representa



(N) en la estructura



representa un átomo de nitrógeno que está situado en una de las 4 posiciones no fusionadas del anillo, es decir, las posiciones 1, 2, 3 o 4 indicadas a continuación:



AcOH- representa ácido acético;

t-BOC- representa t-butiloxicarbonilo;

Ci/mmol- representa curie/mmol (una medida de actividad específica);

- m-CPBA- representa ácido m-cloroperbenzoico;
- CSA- representa ácido alcanforsulfónico;
- CBZ- representa carbonilbenziloxi ($C(O)OCH_2C_6H_5$);
- DBU- representa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
- DBN- representa 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno;
- DCC- representa diciclohexilcarbodiimida;
- Dibal-H- representa hidruro de diisobutilaluminio;
- DIPEA- representa N,N-diisopropiletilamina;
- DMAP- representa 4-(dimetilamino)piridina;
- DEC- representa cloruro de 2-dietilaminoetilo;
- DMF- representa dimetilformamida;
- EDCI- representa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
- EtOAc- representa acetato de etilo;
- EtOH- representa etanol;
- FMOC- representa 9-fluorenilmetoxycarbonilo;
- HOBT- representa 1-hidroxibenzotriazol;
- HPLC- representa cromatografía líquida de alto rendimiento;
- HRMS- representa espectrometría de masa de alta resolución;
- Ki- representa constante de inhibición para el complejo sustrato/receptor;
- LAH- hidruro de litio aluminio;
- LDA- representa diisopropilamida de litio;
- LRMS- representa espectrometría de masa de baja resolución;
- MeOH- representa metanol;
- NaBH(OAc)₃- representa triacetoxiborohidruro de sodio;
- NaBH₄- representa borohidruro de sodio;
- NaBH₃CN- representa cianoborohidruro de sodio;
- NaHMDS- representa hexametil disilazida de sodio;

nM- representa nanomolar;

pA₂- representa- logEC₅₀- tal como lo define J. Hey. Eur. J. Pharmacol., (1995), Vol. 294, 329-335;

PCC- representa clorocromato de piridinio;

PyBOP- representa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio;

TEMPO- representa un radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi;

TFA- representa ácido trifluoracético;

TMAD- representa N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida;

TMEDA- representa tetrametiletilendiamina;

Tr- representa trifenilmetilo;

Tris- representa tris(hidroximetil)aminometano; y

p-TsOH- representa ácido p-toluensulfónico.

Asimismo, tal como se usa aquí, "vías respiratorias superiores" usualmente se refiere al sistema respiratorio superior- es decir, la nariz, garganta, y las estructuras asociadas.

Asimismo, tal como se usa aquí, "cantidad eficaz" generalmente se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz.

Las líneas trazadas dentro de los anillos indican que el enlace indicado puede estar adherido a cualquiera de los átomos de carbono de anillo sustituibles.

Algunos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros y geométricas). La invención contempla todos dichos isómeros tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas. También se incluyen las formas enólicas.

Los compuestos de esta invención son ligandos para el receptor histamina H_3 . Los compuestos de esta invención pueden describirse también como antagonistas del receptor H_3 , o como antagonistas H_3 .

Los compuestos de la invención son básicos y forman sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos apropiados para dicha formación de sales son el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Las sales se preparan por contacto de la forma de base libre con una suficiente cantidad del ácido deseado para producir una sal de manera convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa diluida apropiada tal como hidróxido de sodio acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas de base libre difieren de sus correspondientes formas salinas en cierto modo en lo que se refiere a las propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero por otra parte las sales son equivalentes a sus correspondientes formas de base libre para los propósitos de esta invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma no solvatada así como también en forma solvatada, incluyendo las formas hidratadas, por ejemplo hemi-hidrato. En general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la invención.

Los compuestos de esta invención pueden combinarse con el antagonista receptor H_1 (es decir, los compuestos de esta invención pueden combinarse con un antagonista receptor H_1 en una composición farmacéutica, o bien los

compuestos de esta invención pueden administrarse con el antagonista receptor H_1).

Se conocen numerosas sustancias químicas que tienen actividad antagonista de receptor histamina H_1 . Muchos compuestos útiles pueden clasificarse como etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, fenotiazinas o piperidinas. Antagonistas receptores representativos H_1 incluyen, sin limitación: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina (conocido también como SCH-34117), difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina. Otros compuestos pueden ser fácilmente valuados para determinar la actividad en los receptores H_1 mediante métodos conocidos, que incluyen bloqueo específico de la respuesta contráctil a la histamina del hilo aislado de conejillo de Indias. Ver por ejemplo, WO 98/06394 publicada el 19 de Febrero de 1998.

Por lo tanto, los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxioratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Asimismo, los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, carebaslina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, ebastina, fexofenadina, loratadina, levocabastina, mizolastina, norastemizol, o terfenadina.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 está seleccionado: azatadina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, carebastina, descarboetoxiloratadina (conocido también como SCH-34117), difehidramina, ebastina, fexofenadina, loratadina, o norastemizol.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 es loratadina.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales un compuesto de Fórmula I se combina con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 es descarboetoxiloratadina.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales un compuesto de Fórmula I se combina con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 es flexofenadina.

Asimismo, en los métodos de esta invención en los cuales se combina un compuesto de Fórmula I con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 , dicho antagonista receptor H_1 es cetirizina.

Preferiblemente, los métodos anteriores, se tratan las respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia.

Asimismo, preferiblemente, en los métodos anteriores se trata alergia.

Asimismo, preferiblemente en los métodos anteriores, se trata congestión nasal.

Preferiblemente, en los métodos anteriores, usando una combinación de un compuesto de Fórmula I (antagonista H_3), y un antagonista H_1 , el antagonista H_1 está seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, flexofenadina o cetirizina. Más preferiblemente, el antagonista H_1 es loratadina o descarboetoxiloratadina.

En los métodos de esta invención en los cuales se administra una combinación de un antagonista H_3 de esta invención (compuesto de Fórmula I) con un antagonista H_1 , los antagonistas pueden administrarse simultáneamente, consecutivamente (uno después del otro dentro de un período de tiempo relativamente corto), o secuencialmente (primero uno y luego el otro en un período de tiempo). En general, cuando los antagonistas se administran consecutiva o secuencialmente, el antagonista H_3 de esta invención (compuesto de la Fórmula I) se administra primero.

Por lo tanto, una realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 32 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 54 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 55 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 253A y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 287 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 320 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida al método para tratar alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipertensión, enfermedad cardiovascular, hipotensión, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastro-intestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiper actividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipertensión, enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastro-intestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, hipotensión, enfermedades del tracto GI,

hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastro-intestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos al sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y migraña, que comprende administrar un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, obesidad, desórdenes del sueño, trastornos del sistema nervioso central, desorden de hiperactividad con

déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y migraña, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia o congestión nasal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 32, y una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 54, y una cantidad eficaz del antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente eficaz.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 55 y una cantidad eficaz del antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 253A, y una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente eficaz.

Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 287, y una cantidad eficaz del antagonista receptor H_1 y un portador farmacéuticamente eficaz. Otra realización de esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del Compuesto 320, y una cantidad eficaz del antagonista receptor H_1 , y un portador farmacéuticamente eficaz.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión

que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 .

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina,

levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho

tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 54 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado de: loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 32 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una

cantidad eficaz del Compuesto 54 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 55 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 253A en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 287 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

Otra realización de esta invención está dirigida a un método de tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto 320 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista receptor H_1 seleccionado entre: loratadina o descarboetoxiloratadina.

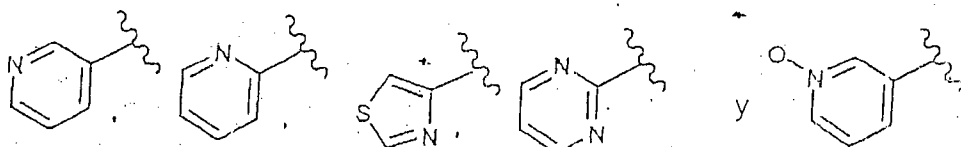
R^1 está preferiblemente seleccionado de:

(A) arilo (más preferiblemente fenilo);

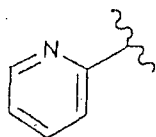
(B) arilo sustituido (por ejemplo, fenilo sustituido), donde los sustituyentes en dicho arilo sustituido están más preferiblemente seleccionados entre: (1) halo

(por ejemplo, monohalo o dihalo), más preferiblemente cloro o fluor, e incluso más preferiblemente monoclora, dicloro, monofluor o difluor; o (2) alquilo, más preferiblemente alquilo no ramificado (es decir, de cadena recta, por ejemplo metilo), incluso más preferiblemente alquilo sustituido, y aún más preferiblemente alquilo sustituido con halo (por ejemplo 1, 2 ó 3 átomos de halógeno, tales como Cl o F), y aún más preferiblemente alquilo sustituido con átomos de fluor, y más preferiblemente aún trifluormetilo;

(C) heteroarilo, más preferiblemente un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros, más preferiblemente un anillo heteroarilo de seis miembros y aún más preferiblemente piridilo, incluyendo ejemplos de anillos heteroarilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, tiazolilo o N-óxido de piridilo, estando los anillos heteroarilo más preferidos ejemplificados por



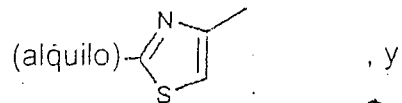
donde



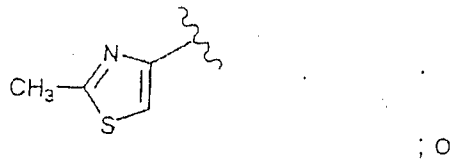
es más preferible;

(D) heteroarilo sustituido, más preferiblemente heteroarilo sustituido con halo o alquilo (por ejemplo halopiridilo (por ejemplo, fluorpiridilo) y alquiltiazolilo), más preferiblemente heteroarilo sustituido en el cual los sustituyentes están

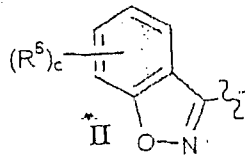
independientemente seleccionados de grupos alquilo iguales o diferentes (incluso más preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta, por ejemplo, metilo), y aún más preferiblemente tiazolilo sustituido con alquilo, e incluso más preferiblemente



y más preferiblemente aún



(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



donde c es más preferiblemente 0 ó 1, y cuando c es 1, entonces R^5 es más preferiblemente halo, y cuando c es 1 entonces R^5 es más preferiblemente fluor.

X es preferiblemente $=C(NOR^3)$ donde R^3 está preferiblemente seleccionado de H, alquilo o alquilo sustituido con halo (por ejemplo, alquilo

sustituido con fluor, tal como $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), más preferiblemente alquilo, más preferiblemente metilo o etilo, y aún más preferiblemente metilo.

Preferiblemente M^2 es nitrógeno.

n es preferiblemente 2.

a es preferiblemente 0 ó 1, y más preferiblemente 0.

b es preferiblemente 0 ó 1, y más preferiblemente 0.

c es preferiblemente 0 ó 1, y más preferiblemente 0, y cuando c es 1 entonces R^6 es preferiblemente halo, y cuando c es 1 R^6 es más preferiblemente flúor.

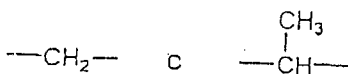
e es preferiblemente 1-5.

Y es preferiblemente $=\text{C}(\text{O})$ (es decir, $=\text{C}=\text{O}$).

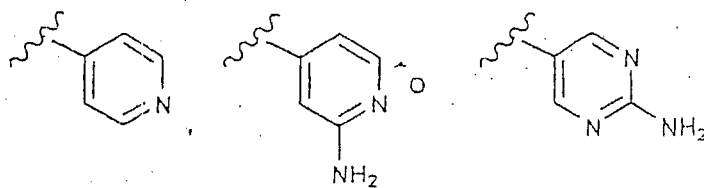
M^3 y M^4 están preferiblemente seleccionados de manera que: (1) uno es carbono y el otro es nitrógeno, o (2) ambos son nitrógeno, siendo M^3 más preferiblemente carbono.

p es preferiblemente 2.

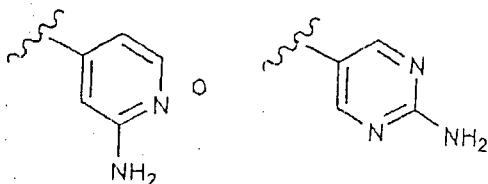
Z es preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y más preferiblemente



R^2 es preferiblemente un anillo heteroarilo de seis miembros, más preferiblemente piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo o pirimidinilo sustituido, más preferiblemente piridilo, piridilo sustituido con $-\text{NR}^4\text{R}^5$, pirimidinilo o pirimidinilo sustituido con $-\text{NR}^4\text{R}^5$, y aún más preferiblemente piridilo, piridilo sustituido con $-\text{NH}_2$ (es decir, R^4 y R^5 son H), pirimidinilo o pirimidinilo sustituido con $-\text{NH}_2$ (es decir, R^4 y R^5 son H), e incluso más preferiblemente



y aún más preferiblemente



R^3 es preferiblemente H o alquilo, más preferiblemente H o metilo.

R^4 es preferiblemente H o alquilo inferior, más preferiblemente H o metilo, y aún más preferiblemente H.

R^5 es preferiblemente H, alquilo C_1 a C_6 o $-C(O)R^4$, más preferiblemente H o metilo, y más preferiblemente H.

R^{12} es preferiblemente alquilo, hidroxilo o flúor, y más preferiblemente H.

R^{13} es preferiblemente alquilo, hidroxilo o flúor, y más preferiblemente H.

Compuestos representativos de esta invención incluyen, pero no están limitados a: los compuestos 23, 30, 31, 32, 33, 41, 44, 45, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 65, 75, 76, 80, 82, 83, 88, 92, 99, 104, 105, 110, 111, 117, 121, 123, 127, 128, 200-241, 244-273, 275, y 278-282, 287, 296, 301-439 y 446.

Por lo tanto, los compuestos representativos de esta invención incluyen, pero no están limitados a: los compuestos 23, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 49, 50, 53, 54, 55, 59, 75, 76, 83, 88, 92, 99, 104, 110, 117, 128, 200, 201, 203-215, 217-241, 244-246, 246A, 247-253, 253A, 254-273, 275, 278 y 280-282, 317, 334 y 403.

Los compuestos preferidos de esta invención están seleccionados de: los compuestos 23, 30, 31, 32, 33, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 92, 212, 218, 219, 220, 224, 225, 226, 227, 229, 233, 235, 237, 238, 246, 246A, 247, 248, 251, 253, 253A, 268-273, 275, 278-281, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-356, ó 358-376.

Los compuestos más preferidos de esta invención están seleccionados de: los compuestos 30, 31, 32, 33, 54, 55, 56, 57A, 225, 237, 246A, 253A, 273, 280, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-348, 350-356, 359-372 y 374-376.

Por lo tanto, una realización de esta invención está dirigida al Compuesto 32.

Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 54.

Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 55.

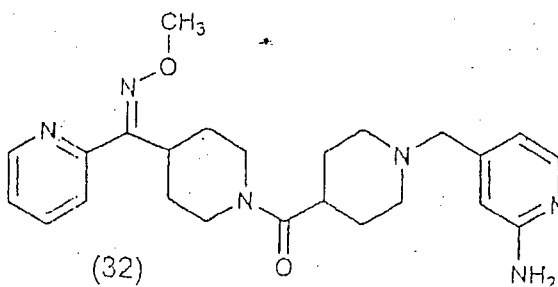
Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 253A.

Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 287.

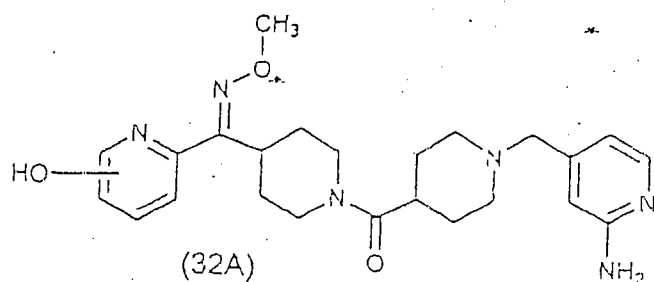
Otra realización de esta invención está dirigida al Compuesto 320.

Las estructuras para los compuestos precedentes se encuentran en los Ejemplos que siguen, y en las Tablas 1 a 3 siguientes.

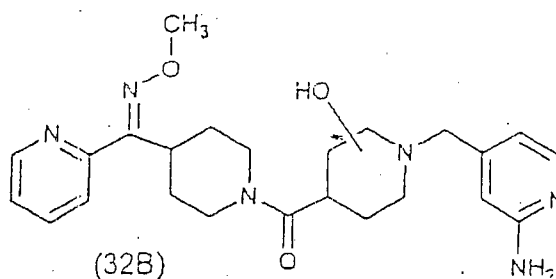
El compuesto más preferido de esta invención es el compuesto que tiene la fórmula:



Esta invención provee también un compuesto de fórmula:



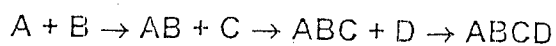
Esta invención provee también un compuesto la fórmula:



Los compuestos 32A y 32B pueden usarse también en las composiciones farmacéuticas y los métodos de esta invención.

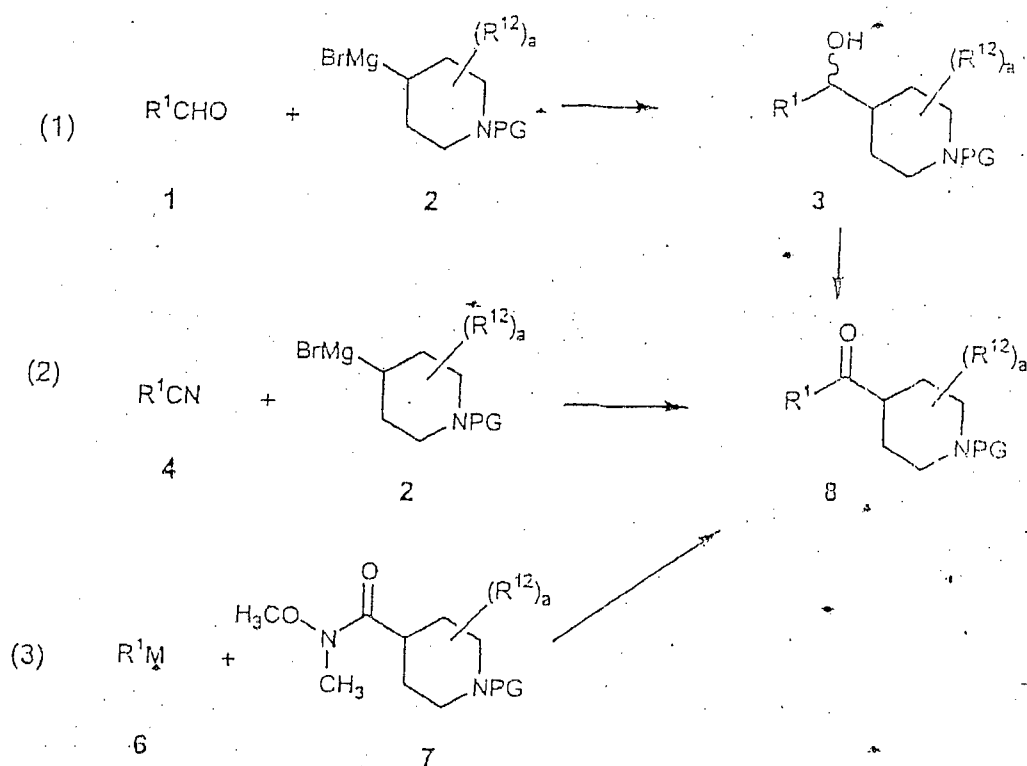
Los siguientes procedimientos pueden emplearse para producir los compuestos de la invención.

Una vía de síntesis involucra la secuencia lineal de reacciones para obtener los compuestos deseados, es decir,



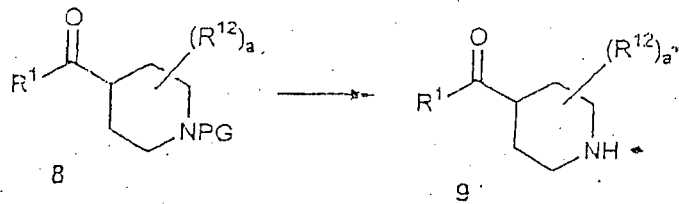
Esta secuencia lineal de reacciones para sintetizar los compuestos de esta invención se ilustra a continuación. En el procedimiento ilustrado R^1 es arilo, heteroarilo, o alquilo; X = una cetona, oxima u oxima substituida; $M^1 = M^3$ = carbono; $M^2 = M^4$ = nitrógeno; Y es $C=O$; $Z = CHR$; R^2 es heteroarilo; y n y $m = 2$ (cuando n y m son 1 pueden prepararse también mediante este procedimiento).

Etapa 1: Síntesis de la cetona 8

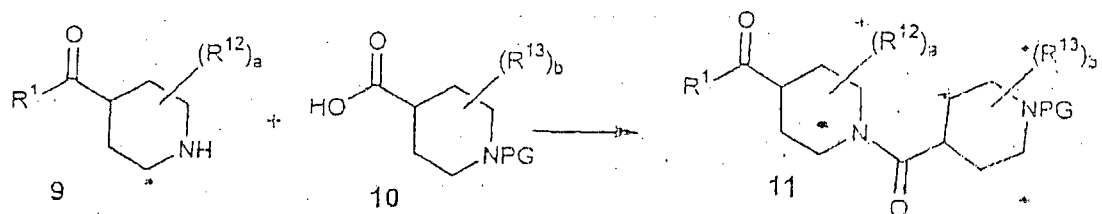


En las ecuaciones precedentes PG representa un grupo protector, y M representa Li o MgX^1 (donde X^1 representa Cl, Br o I).

En la ecuación 1 y 2, se hace reaccionar un reactivo de Grignard 2 con un electrofilo tal como el aldehído 1 o el nitrilo 4 en un solvente aprótico apropiado tal como THF o éter. PG representa un grupo protector. Entre los grupos protectores apropiados se incluyen, por ejemplo, metilo y bencilo. En el caso de nitrilo 4, la elaboración ácida proporciona la cetona 8 en forma directa. El alcohol 3 puede oxidarse mediante una variedad de reactivos diferentes para dar 8. Alternativamente, la amida 7 puede reaccionar con un reactivo organometálico para proporcionar directamente la cetona 8. Los grupos protectores apropiados para esta etapa incluyen carbamatos o amidas o similares. Por lo tanto, ejemplos de grupos protectores en la ecuación 3 incluyen t-BOC, CBZ y FMOC.

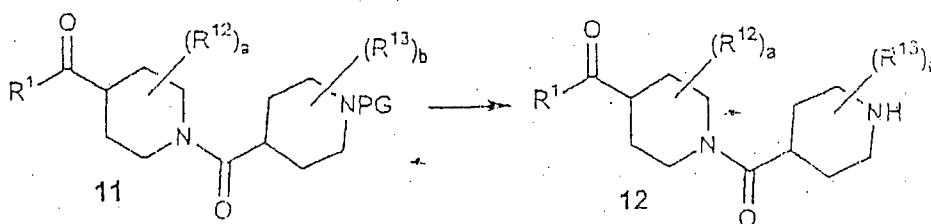
Etapa 2: Desprotección de 8

Cuando el grupo protector PG es un grupo metilo, dicho grupo metilo puede removerse usando un reactivo tal como cloroformiato, cuando PG es un carbamato, tal como un grupo t-Boc, puede removerse mediante ácido diluido, tal como, por ejemplo HCl.

Etapa 3: Síntesis de 11

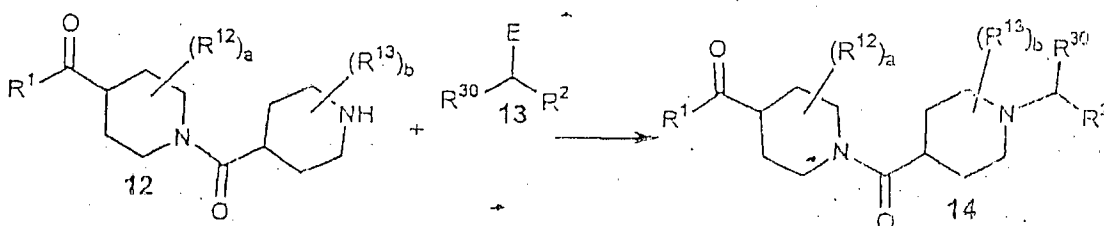
La amina 9 puede acoplarse con el ácido 10 usando una variedad de métodos que son bien conocidos en el arte tales como DCC o PyBOP. Alternativamente, el ácido 10 puede activarse por conversión al cloruro ácido o anhídrido mixto y luego puede hacerse reaccionar con la amina 9 para proporcionar 11. Los grupos protectores apropiados para 10 incluyen, por ejemplo, t-Boc.

Etapas 4: Síntesis de la Amina 12



El compuesto 11 en el cual el grupo protector es un t-Boc puede desprotegerse bajo condiciones ácidas tales como HCl en dioxano o TFA en CH_2Cl_2 para dar la amina 12.

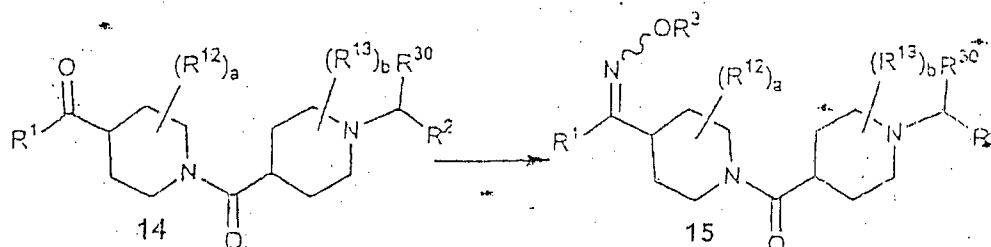
Etapas 5: Síntesis del Compuesto 14



R^{30} en 13 representa un grupo alquilo. E es un grupo saliente, halógeno, o E es un grupo carbonilo.

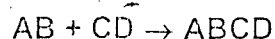
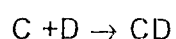
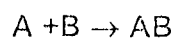
El compuesto 14 puede prepararse por reacción de la amina 12 con 13. Cuando E representa un grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), 12 y 13 se combinan en un solvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de tamices moleculares. Después de completar la reacción (por ejemplo, 1 a 10 horas), se agrega un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Alternativamente, cuando E es un átomo de halógeno tal como Cl o Br, 12 y 13 se combinan en un solvente, tal como DMF, en presencia de una base de amina terciaria para dar el producto 14. Los grupos protectores apropiados incluyen, por ejemplo t-Boc, ftaloilo.

Etapas 6: Síntesis del Compuesto 16



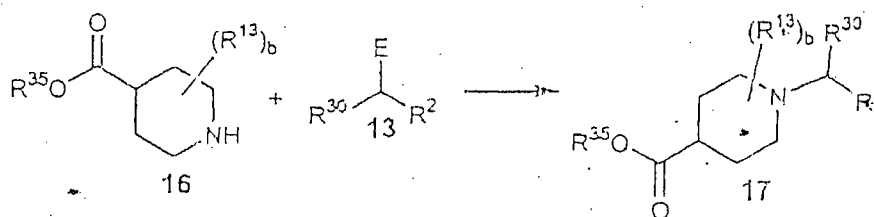
El compuesto 14 puede convertirse a la oxima 15 combinando 14 con H₂NOR³·HCl en piridina a una temperatura de 40-60°C. Alternativamente, 14 puede combinarse con H₂NOR³·HCl en un solvente alcohólico en presencia de una base, tal como, NaOAc, para dar 15.

Una realización alternativa para la síntesis de los compuestos de la Fórmula I involucra la síntesis de las dos mitades de la molécula seguido de acoplamiento de las dos piezas, es decir,



En este caso, la síntesis del fragmento AB es el mismo que el que se ha descrito anteriormente. La síntesis del fragmento CD se da a continuación.

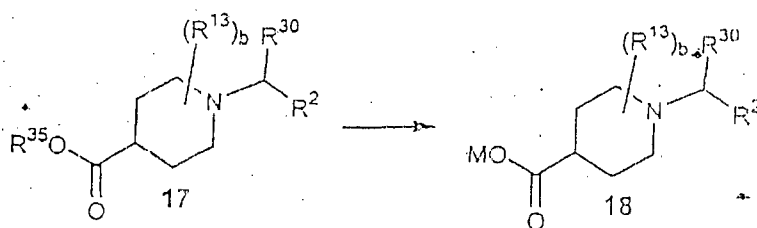
Etapas 1: Síntesis del Compuesto 17



R^{30} es tal como se ha definido anteriormente (es decir, alquilo). R^{35} es metilo o etilo.

El compuesto 17 se sintetiza de la misma manera que el descrito para la síntesis del compuesto 14.

Etapas 2: Síntesis del Compuesto 18

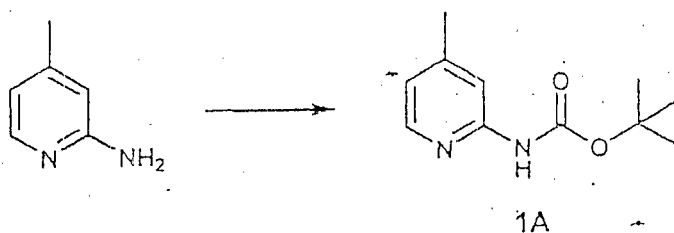


M representa Li, Na o K.

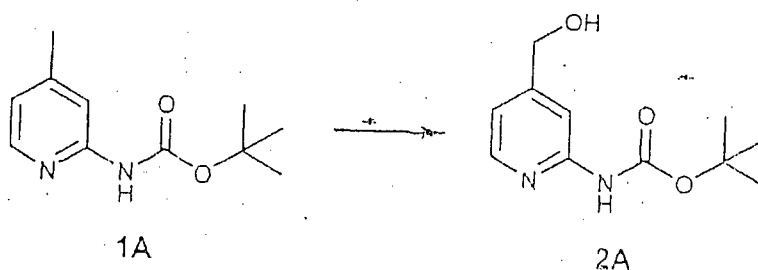
El compuesto 17 se saponifica en un solvente mixto, tal como, por ejemplo: (1) EtOH o MeOH y agua, ó (2) THF, agua, y MeOH, usando una base de metal alcalino tal como LiOH o NaOH a una temperatura de desde 50 a 100°C para dar la sal 18.

El compuesto 18 puede combinarse con el compuesto 9, tal como se describió anteriormente, para proporcionar 14. Las etapas remanentes son iguales.

Los compuestos útiles en esta invención se ejemplifican mediante los ejemplos siguientes los cuales no deben considerarse limitativos del alcance de la descripción. Las vías mecánicas alternativas y las estructuras análogas dentro del alcance de la invención resultarán aparentes para los expertos en la materia.

Ejemplo 1Etapa 1

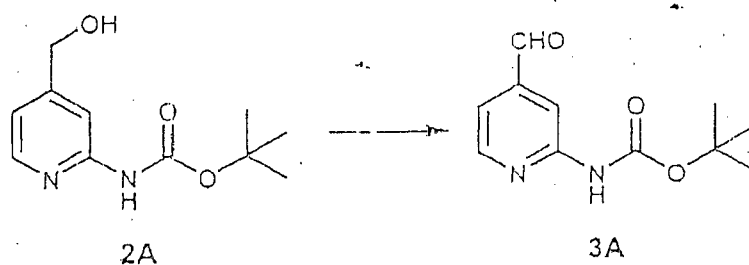
A una solución de 10,81 g (100 mmol) de 2-amino-4-metilpiridina en 250 ml de ter-butanol se le agregaron 26,19 g (120 mmol) de anhídrido BOC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se cromatografió por cromatografía evaporativa (a partir de 30% de hexanos/ CH_2Cl_2 a 0-2% de acetona/ CH_2Cl_2) para producir 15,25 g (73,32 mmol; 73%) de 1A en forma de un sólido blanco.

Etapa 2

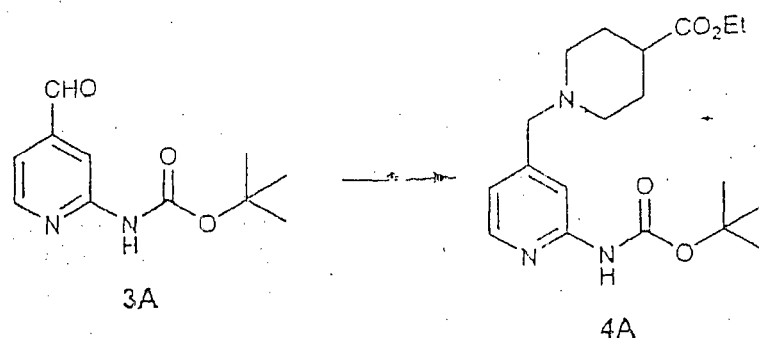
A una solución a -78°C de 1A (35,96 g, 173 mmol) en THF (1,4 l) se le agregó una solución BuLi 1,4M (272 ml, 381 mmol) en hexanos en porciones durante 30 minutos. Luego se dejó calentar la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, lo cual dio como resultado la formación de un precipitado de color naranja. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C , y se hizo burbujear oxígeno presecado (pasado a través de una columna de Drierite) a

través de la suspensión durante 6 horas mientras se mantenía la temperatura a -78°C . Cambió el color de la mezcla de reacción a un color amarillo durante este tiempo. Luego se apagó a -78°C con 51,4 ml (700 mmol) de Me_2S seguido de 22 ml (384 mmol) de AcOH . La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La dilución con agua y la extracción con EtOAc fue seguida de una concentración y cromatografía evaporativa (0-15% de acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar 20,15 g (90 mmol; 52%) del alcohol 2A en forma de un sólido de color amarillo pálido.

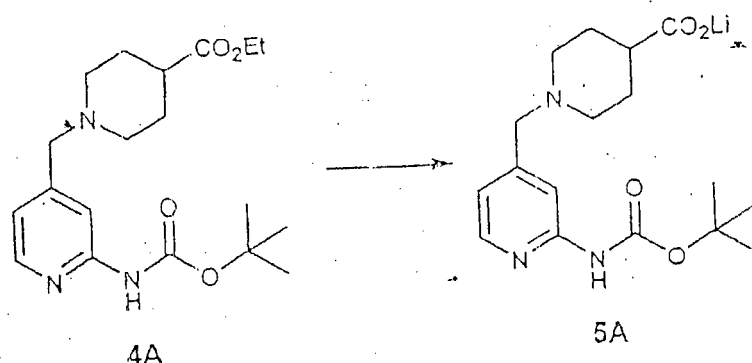
Etapas 3



A una solución de 19,15 g (85,5 mmol) de alcohol 2A en 640 ml de CH_2Cl_2 se le agregó una solución acuosa saturada de 8,62 g (103 mmol) de NaHCO_3 y 444 mg (4,3 mmol) de NaBr . Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se introdujeron 140 mg (0,90 mmol) de TEMPO. Mediante agitación vigorosa se agregaron 122 ml de una solución blanqueadora comercial 0,7 M (85,4 mmol) (5,25% en NaOCl) en porciones durante 40 minutos. Después de 20 minutos adicionales a 0°C se apagó la mezcla de reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y se dejó calentar a temperatura ambiente. La dilución con agua y la extracción con CH_2Cl_2 fue seguida de concentración y cromatografía evaporativa (a partir de 30% de hexanos/ CH_2Cl_2 a 0-2% de acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar 15,97 g (71,9 mmol; 84%) del aldehído 3A en forma de un sólido blancuzco.

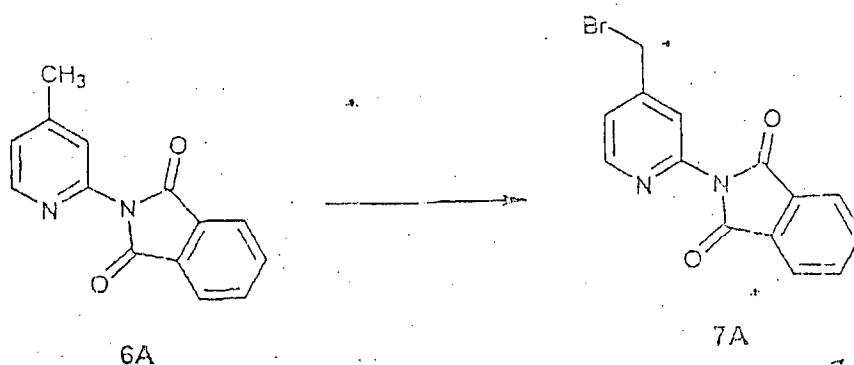
Etapa 4

A una solución de 11,87 g (53,5 mmol) del aldehído 3A en 370 ml de CH_2Cl_2 se le agregaron 9,07 ml (53,3 mmol) de isonipecotato de etilo seguido de cuatro gotas de AcOH . Luego se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se introdujeron 22,68 g (107 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Se agitó durante la noche la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La concentración y cromatografía evaprativa (0-4% de NH_3 saturado en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó 19,09 mg (52,6 mmol; 98%) de 4A en forma de un sólido blancuzco.

Etapa 5

A una solución de 1,57 g (4,33 mmol) del éster 4A en 10 ml de una mezcla de 3 : 1 : 1 de THF - agua - metanol se le agregó 0,125 g (5,21 mmol) de LiOH. Se agitó durante la noche la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró y se expuso a alto vacío para obtener 1,59 g del ácido 5A crudo en forma de un sólido amarillento el cual se usó sin purificación.

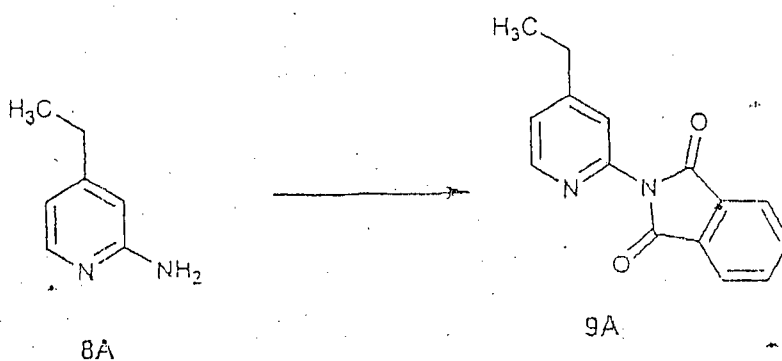
Ejemplo 2



Una solución del compuesto 6A (42 mmol), NBS (126 mmol) y Bz_2O_2 (4,2 mmol) en CCl_4 (400 ml) se refujo a 80°C durante 5 horas, se enfrió y agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró y concentró, y el residuo se purificó por columna evaporativa (30% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto deseado 7A (3,1 g, 23%).

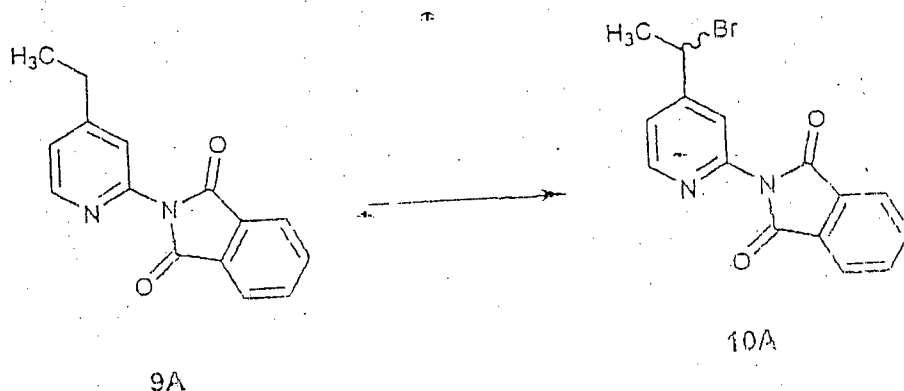
Ejemplo 3

Etapas 1



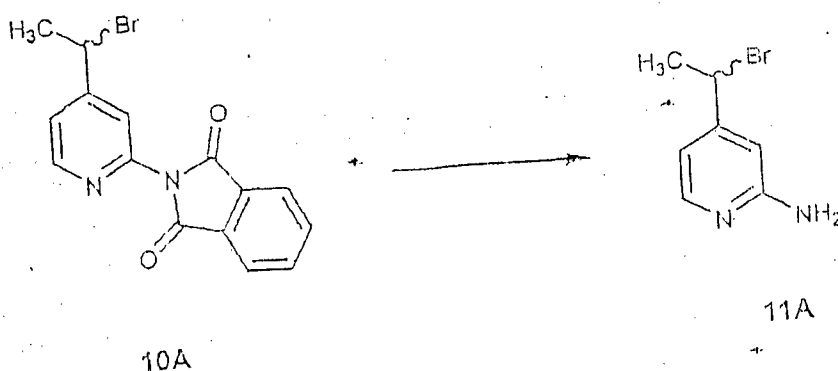
A una solución de 8A (10 g, 79,4 mmol) y DMAP (0,029 g, 0,24 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a 0°C se le agregó dicloruro de ftaloilo (16,1 g, 79,4 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar durante la noche, la reacción se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, se secó y concentró para dar el compuesto 9A en forma de un sólido de color amarillo (20 g, 99,8%) el cual se usó sin purificación adicional.

Etapas 2



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, se convirtió el compuesto 9A (20 g, 79,3 mmol) al compuesto 10A.

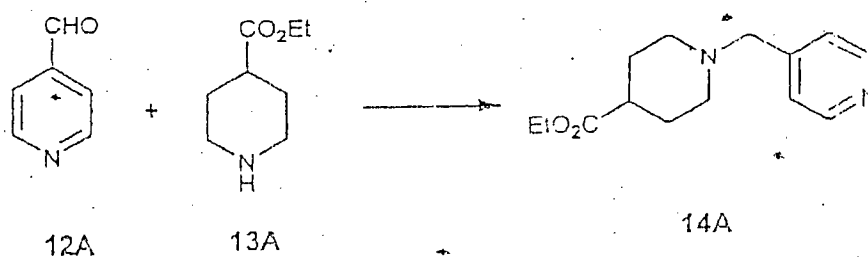
Etapas 3



El compuesto 10A (0,5 g, 1,5 mmol) e hidrazina (0,5 M en etanol, 5 ml, 2,5 mmol) se combinaron y agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica, se concentró y el residuo se purificó en columna evaporativa (3% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto 11A (0,2 g, 66%).

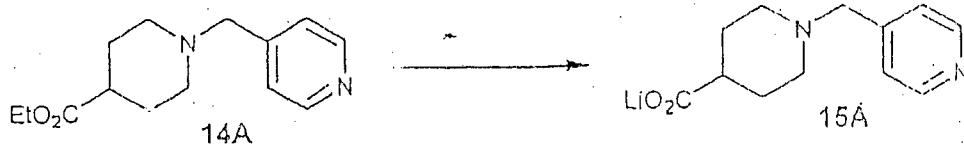
Ejemplo 4

Etapas 1



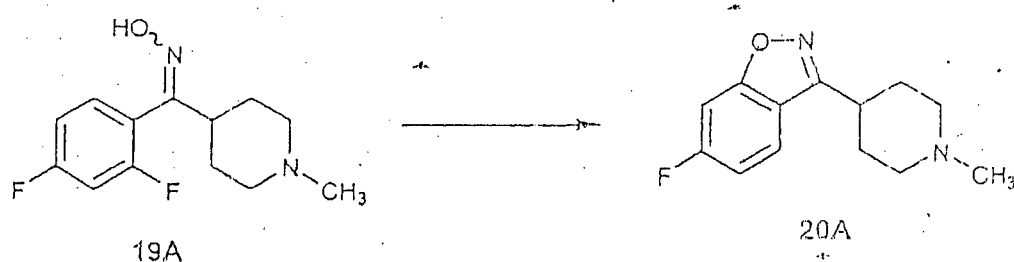
Se disolvieron los compuestos 12A (2 g, 18,3 mmol) y 13A (3,5 g, 22 mmol) en cloruro de metileno y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (5,4 g, 25,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se lavó la reacción con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó y concentró, y el residuo se purificó por columna evaporativa (2% de metanol en acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto 14A (4,5 g, 99%).

Etapas 2



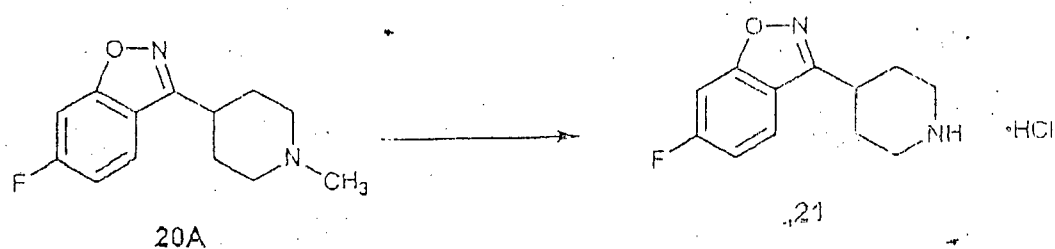
Se combinaron el compuesto 18A (1,6 g, 6,7 mmol), $\text{H}_2\text{NHOH}\cdot\text{HCl}$ (0,95 g, 6,7 mmol) y piridina (10 ml) y se calentaron a 60°C durante la noche. La piridina se extrajo al vacío y el residuo se trató con cloruro de metileno y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía evaporativa para proporcionar el compuesto 19A (1,4 g, 82%).

Etapas 3



A la suspensión de NaH (0,41 g, 10,2 mmol) en TH (10 ml) se le agregó lentamente una solución de 19A (1,3 g, 5,11 mmol) en DMF (5 ml) por goteo y la reacción se agitó a $70\text{--}75^\circ\text{C}$ durante la noche. Se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc y tres veces con H_2O (30 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 20A crudo que se usó sin purificación adicional (1,04 g, 87%).

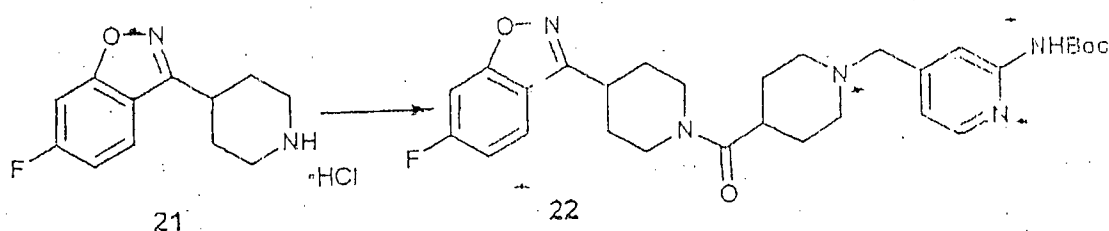
Etapas 4



A la solución del compuesto 20A (4,3 mmol) en dicloroetano (20 ml) a 0°C se le agregó cloroformiato de 2-cloroetilo (6,2 mmol) y trietilamina (7,2 mmol) y la

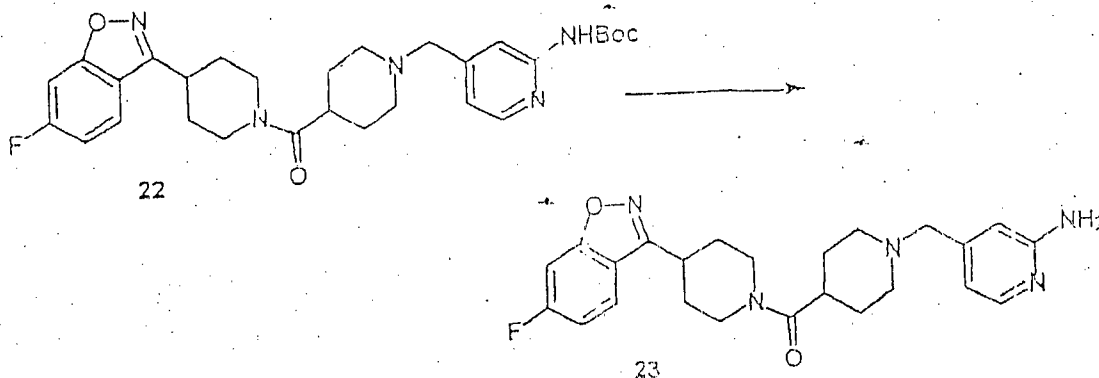
reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, se agregó Et₂O al residuo, y el material de partida no reaccionado se extrajo por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se redisolvió en MeOH y se reflujo durante 30 minutos. La remoción del metanol proporcionó el producto 21 (0,3 g) que se usó sin purificación adicional.

Etapas 5



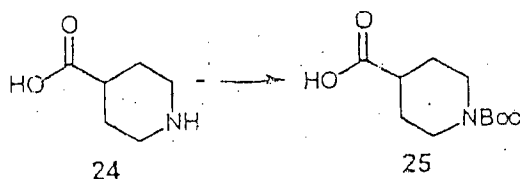
A una mezcla del compuesto 21 (1,64 mmol), el compuesto 5A (1,64 mmol) y PyBOP (1,64 mmol) se le agregó DIPEA (4,92 mmol) y CH_2Cl_2 (10 ml) y la reacción se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO_3 saturado (100 ml) y la reacción se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (100 ml), se secó sobre MgSO_4 sólido, se concentró y se cromatógrafió por cromatografía evaporativa (70% EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto 22 (1,04 mmol, 64%).

Etapas 6

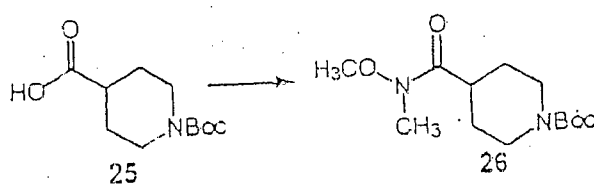


Ejemplo 6

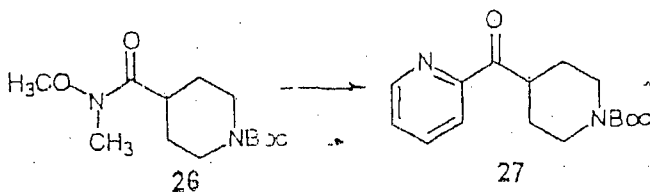
Etapas 1



Una solución de 24 (50 g, 387 mmol) y trietilamina (110 mL) en dioxano (400 mL) y agua (400 mL) a 4°C se trató con Boc_2O (93 g, 426 mmol). El baño refrigerante se extrajo y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Al cabo de 21 horas, se redujo el volumen en dos tercios bajo vacío. El residuo se vertió en acetato de etilo (250 mL) y agua (250 mL). Se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (250 mL), y la fase orgánica se separó y descartó. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 25 en forma de un polvo blanco (82 g, 94%).

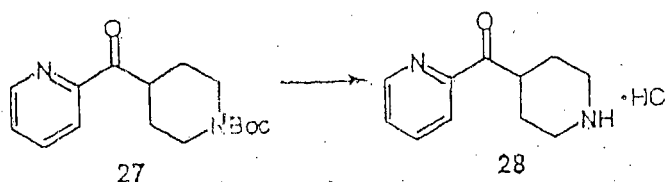
Etapa 2

A una solución del compuesto 25 (4 g, 175 mmol) en DMF (250 ml) a 4°C se le agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, (34 g), EDCI (44 g, 0,228 mol), HOBT (2,4 g), y DIPEA (12 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se concentró la reacción hasta mitad de volumen al vacío y se vertió sobre 1:1 de acetato de etilo:agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, y se secó. La concentración proporcionó 26 en forma de un aceite de color amarillo claro (46,7 g, 99%).

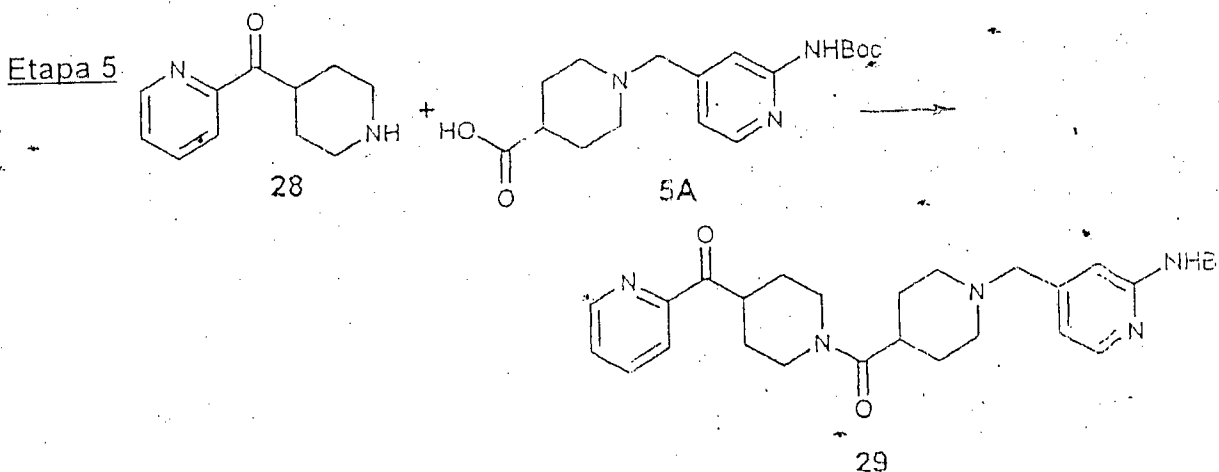
Etapa 3

A una solución de 2-bromoiridina (17,6 mL, 0,184 mol) en THF (600 mL) a -78°C se le agregó n-BuLi (115 mL de una solución 1,6M en hexanos, 0,184 mol) por goteo durante 15 minutos. Después de agitar durante 30 minutos adicionales a esta temperatura, se agregó por goteo en el término de 15 minutos una solución de 26 (25 g, 91,9 mmol) en THF (500 mL). Se extrajo la reacción del baño frío y se colocó en un baño de aceite y se calentó a 60°C durante 1,5 horas. Luego se enfrió la reacción a 4°C . Se diluyó con éter (500 mL), y se trató con Na_2SO_4 acuoso saturado (≈ 5 mL). La mezcla se transfirió a un frasco Erlenmeyer y se diluyó con éter adicional (700 mL). Se agregó Na_2SO_4 acuoso saturado adicional seguido de Na_2SO_4 sólido. La mezcla se filtró a través de un tapón de Na_2SO_4 sólido y se concentró al vacío. La cromatografía en columna evaporativa (0-20% de acetato de etil en hexano) proporcionó el compuesto 27 en forma de un aceite de color amarillo (16,85 g, 63%).

Etapas 4

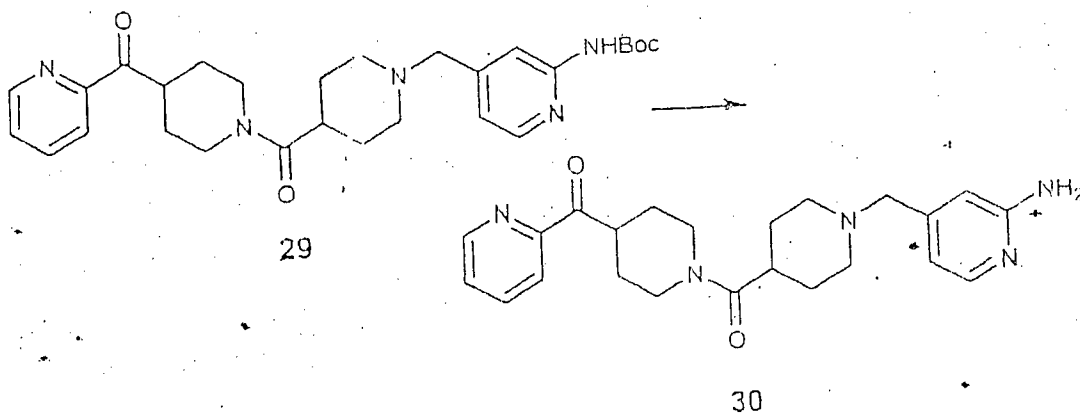


Se trató una solución de 27 (3,3 g, 1,4 mmol) en metanol (50 mL) con HCl 4M en dioxano (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La remoción del solvente al vacío dio 28 en forma de un polvo de color tostado (3 g, 100%).



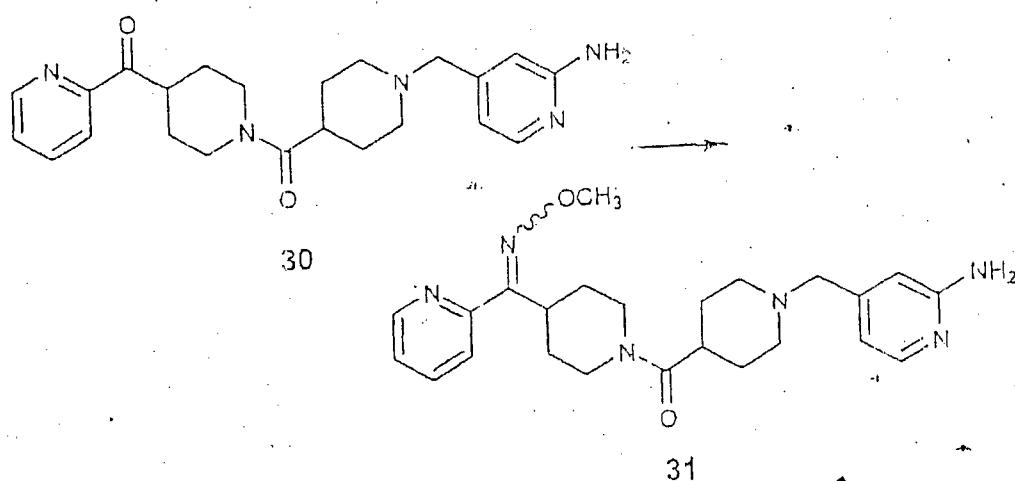
A una suspensión del compuesto 5A (17,4 g, 50 mmol), compuesto 28 (11 g, 42 mmol) y diisopropiletilamina (34,5 mL, 199 mmol) en DMF (125 mL) se le agregó HOBT (7,83 g, 59 mmol), EDC (18,54 g, 96,7 mmol), y tamices moleculares de 4Å. La mezcla se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno (600 mL) y NaOH 0,5 N (400 mL) y se filtró. El precipitado se lavó cuidadosamente con NaOH 0,5N adicional y cloruro de metileno. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se cromatografiaron dos veces sobre gel de sílice (1:1 de hexano:cloruro de metileno a 6% de NH_3 saturado en metanol en cloruro de metileno) para producir 29 en forma de un sólido tostado (22,3 g) que se usó tal cual para la etapa siguiente.

Etapa 6



Una solución de 29 (22,3 g, 44 mmol) el cloruro de metileno (120 mL) y ácido trifluoracético (60 mL) se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se expuso a alto vacío durante 3 horas, se disolvió en tolueno y se concentró y luego se expuso nuevamente a alto vacío. El aceite de color castaño crudo así obtenido se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

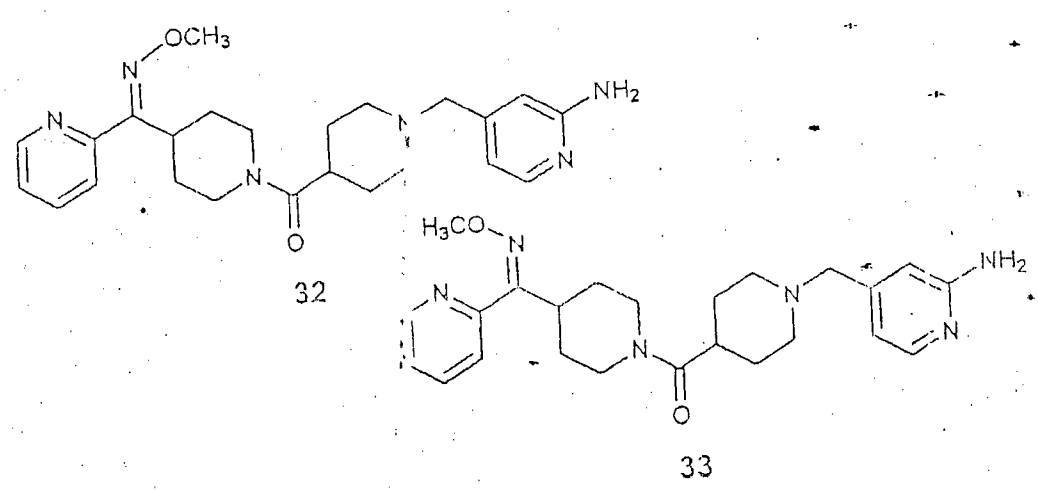
Etapa 7



Se disolvió el compuesto 30 ($\approx 17,9$ g, 44 mmol) en piridina (420 mL), se trató con $\text{H}_2\text{NOCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (21,78 g, 264 mmol) y se calentó a 90°C durante 14 horas. Luego se concentró la reacción y el residuo se recogió en una mezcla de cloruro de metileno (500 mL) y 2N NaOH (500 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno adicional (300 mL). Las fases orgánicas se secaron y concentraron y el residuo se cromatografió sobre SiO_2 (0-

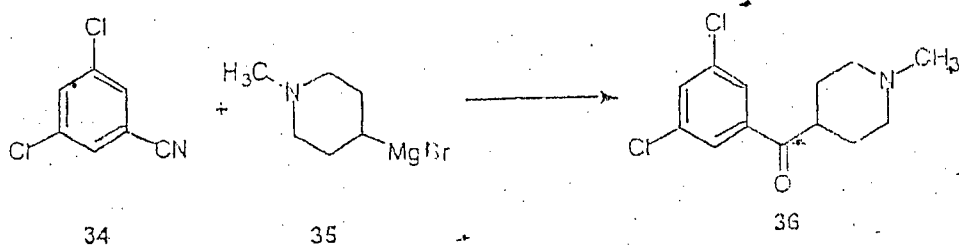
13% NH₃/MeOH en CH₂Cl₂) para producir un sólido de color amarillo (9,26 g). Las fracciones mixtas de la columna se recromatografiaron para dar 3,23 g adicionales del material deseado. Rendimiento total 12,49 g (rendimiento 65% durante las dos últimas etapas).

Etapas 8

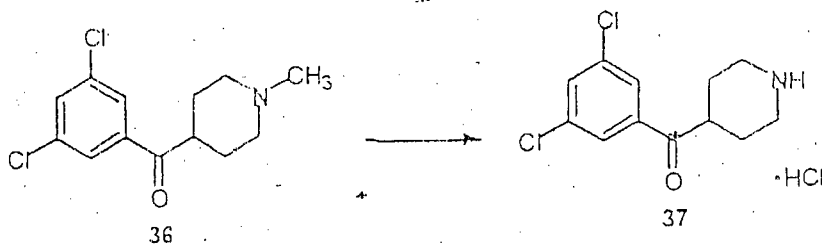


Se separó el compuesto 31 (1 g) en etanol (1 mL) en los isómeros puros usando una columna Chiralcel AD (20 mm x 500 mm) eluyente: 75:2 hexano:isopropanol plus 0,5% de N,N-dietilamina; régimen de flujo: 50 mL/min; detección UV a 254 nm) para dar el compuesto 32 (0,6 g) y el compuesto 33 (0,4 g). [M+H]⁺ 437 para 32 y 33.

Alternativamente, el compuesto 32 puede prepararse preferiblemente a partir del compuesto 5A de manera similar a la descrita para el compuesto 287 en la Etapa 3 del Ejemplo 28.

Ejemplo 7Etapa 1

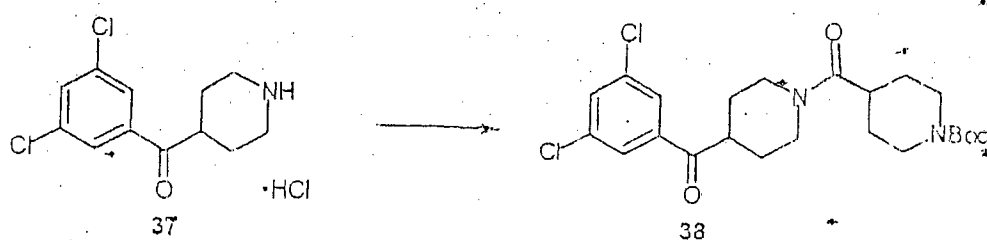
A una solución de 34 (2,4 g, 13,5 mmol) en THF (15 mL) se le agregó el compuesto 35 (26 mL de una solución 1,3M) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó HCl 2N hasta que el pH < 2 y se extrajo el THF bajo presión reducida. Se neutralizó el pH mediante adición de NaOH 1N y se extrajo la fase acuosa con 5% de MeOH en EtOAc. Se secaron las fases orgánicas, se concentraron y el residuo se cromatografió (20% MeOH en EtOAc) para dar 36 (103 g, 28).

Etapa 2

A una solución de 36 (1,03 g, 3,78 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se le agregó cloroformiato de 1-cloroétilo (0,76 mL, 7,6 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el solvente al vacío y el residuo se lavó con éter. El residuo sólido se extrajo por filtración y el éter se

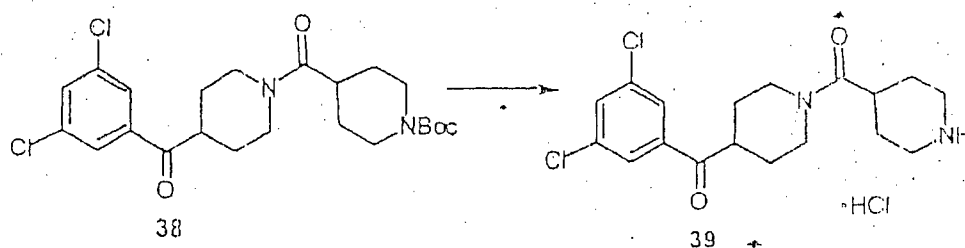
extrajo por evaporación para proporcionar un aceite que se disolvió en MeOH (15 mL) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La remoción del solvente proporcionó 37 que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional (1,4 g).

Etapa 3



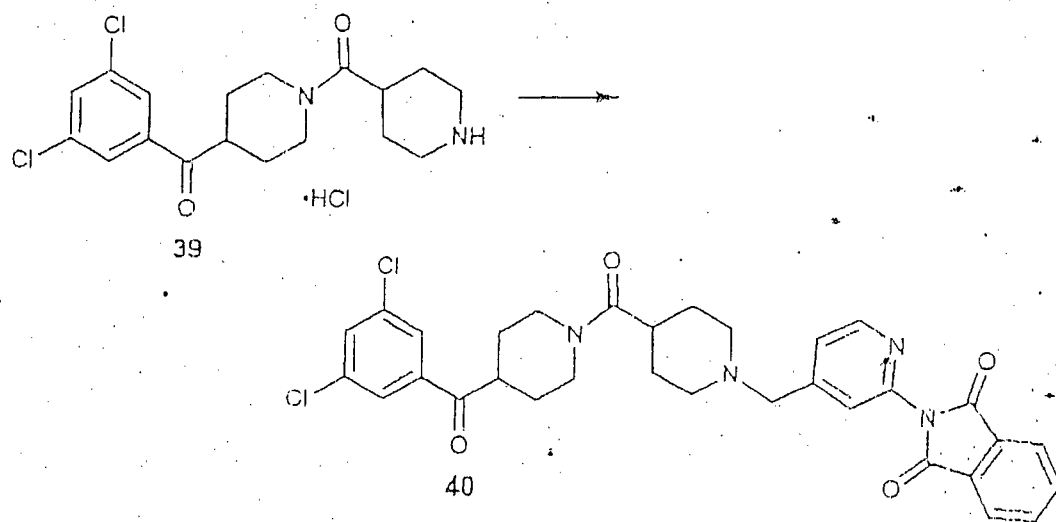
El compuesto 37 (0,98 g, 3,78 mmol), ácido (N-Boc isoniocótico) (0,87 g, 3,78 mmol), DEC (1,11 g, 5,7 mmol), HOBT (0,68 g, 4,91 mmol) y DIPEA (3 mL) se combinaron en CH_2Cl_2 (40 mL) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Luego se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. Se secó la capa orgánica, se concentró y el residuo se cromatografió (10% de hexano en EtOAc) para dar 38 (1,61 g, 91%)

Etapa 4



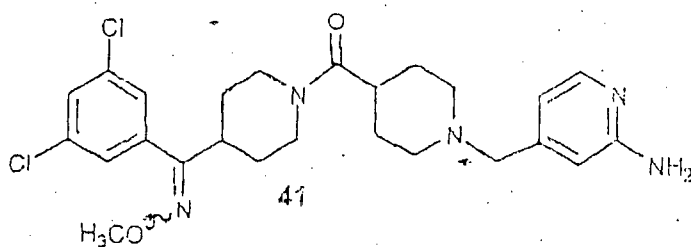
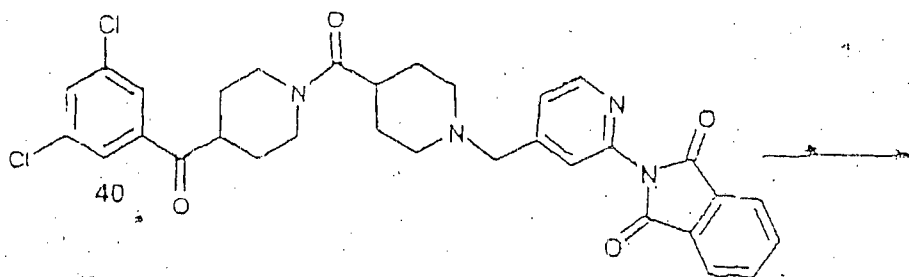
Se trató el compuesto 38 (1,61 g, 3,43 mmol) en CH_2Cl_2 (15 L) con HCl 1N en dioxano (5,2 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo el solvente al vacío para dar 39 (1,65 g) el cual se usó sin purificación adicional.

Etapas 5



El compuesto 39 (1,65 g, 4,01 mmol), 7 (1,29 g, 4,07 mmol) y Et_3N (1,7 mL) se combinaron en DMF (40 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se disolvió en EtOAc y se lavó 4 veces con agua. La capa orgánica se secó y concentró, y el residuo se purificó por cromatografía (5% MeOH en EtOAc) para proporcionar 40 (0,6 g, 47%).

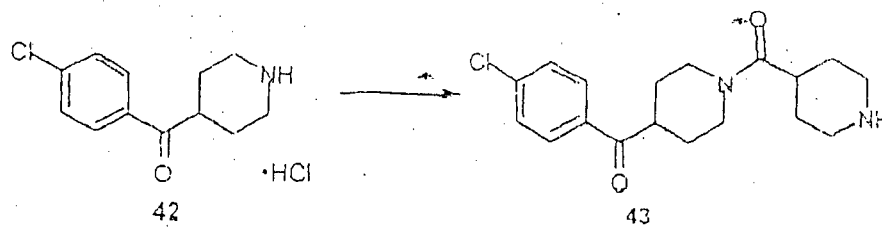
Etapla 6



Una solución de 40 (0,31 g, 0,51 mmol) en piridina (5 mL) se trató con $\text{H}_2\text{NOMe}\cdot\text{HCl}$ (0,092 g, 1,08 mmol) y se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se diluyó con 10% de MeOH en CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó, y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (10-15% MeOH en EtOAc) para dar 41 (0,09 g).

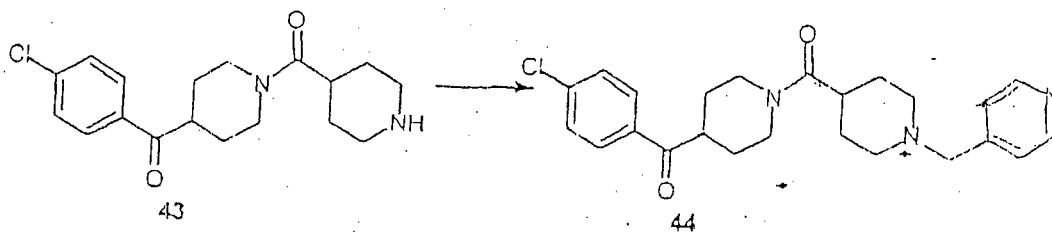
Ejemplo 8

Etapla 1



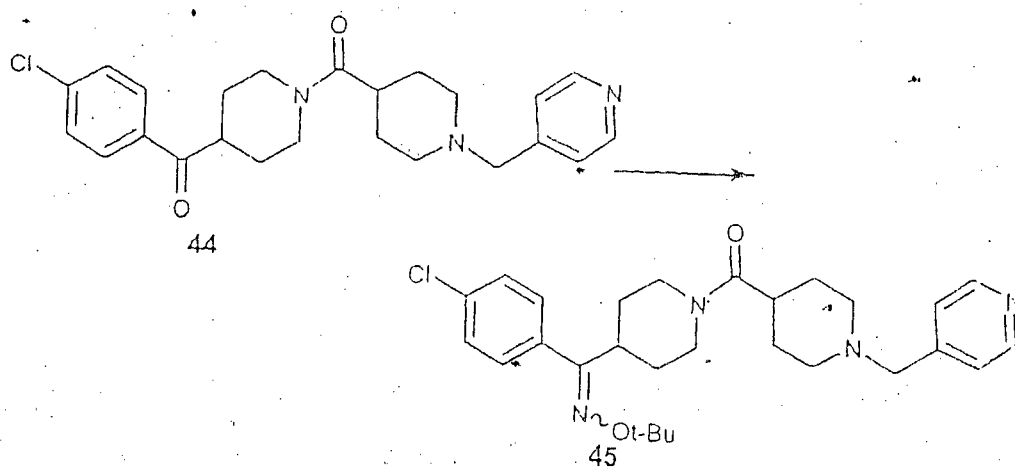
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapas 3-4, el compuesto 42 se convirtió al compuesto 43.

Etapas 2



A una solución de 43 (2,3 g, 6,3 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) se le agregaron tamices moleculares de 4Å y 4-formilpiridina (0,68 mL, 6,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se agregó $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (2,7 g, 12,7 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó mediante adición de NH_4Cl seguido de adición de NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo luego con EtOAc, y se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió (20% MeOH en EtOAc). Se obtuvo el compuesto 44 (2,3 g, 87%).

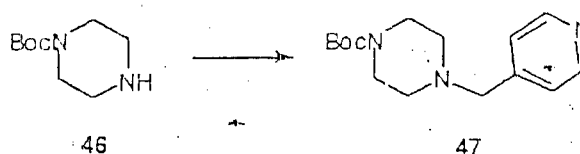
Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapa 6, el compuesto 44 se convirtió al compuesto 45.

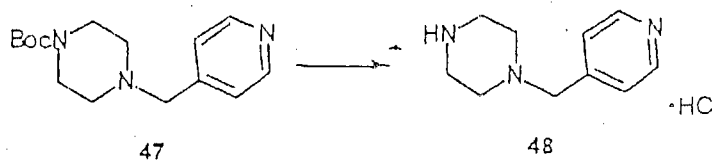
Ejemplo 9.

Etapa 1



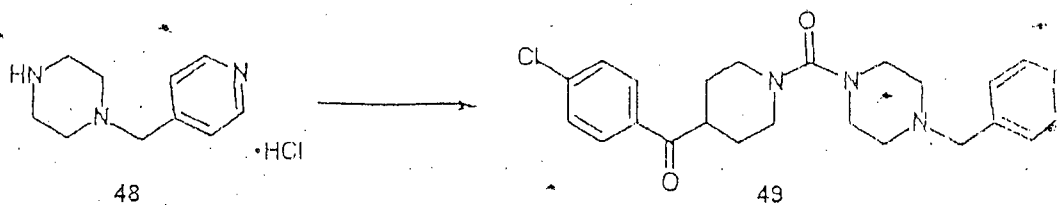
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 8, Etapa 2, se convirtió el compuesto 46 (1,13 g, 6 mmol) al compuesto 47 (1,7 g, 100%).

Etapa 2



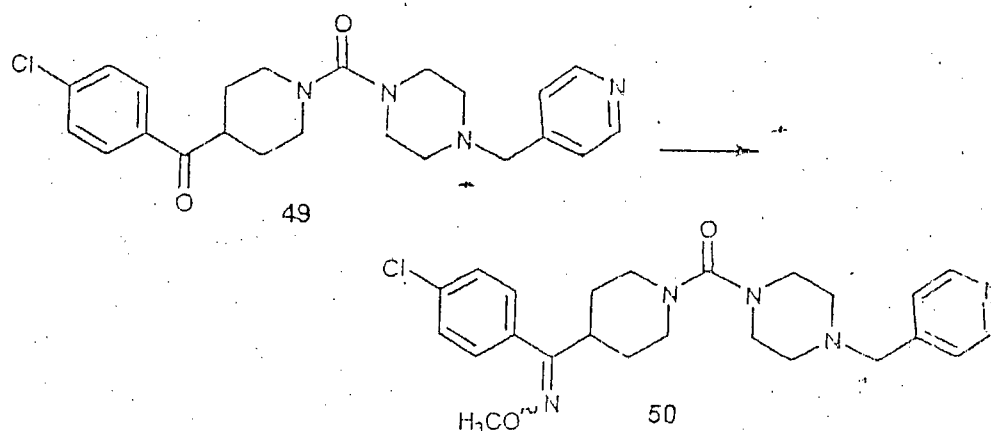
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapa 4, se convirtió el compuesto 47 (1,7 g, 6,13 mmol) al compuesto 48 (1,9 g, 100%).

Etapa 3



A una mezcla del compuesto 48 (0,57 g, 2 mmol) y el compuesto 42 (0,52 g, 2 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le agregó Et_3N (1,95 mL) y la reacción se enfrió a -40°C . Se agregó trifosgeno (0,2 g) y la reacción se agitó a -40°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego se lavó la reacción con NaOH 1N, salmuera, y se secó la capa orgánica. La concentración proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (10% MeOH en EtOAc) para proporcionar 49 (0,14 g, 55%).

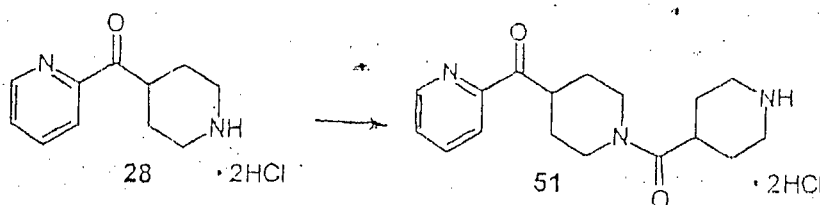
Etapas 4



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapa 6, se convirtió el compuesto 49 (0,09 g, 0,21 mmol) al compuesto 50.

Ejemplo 10

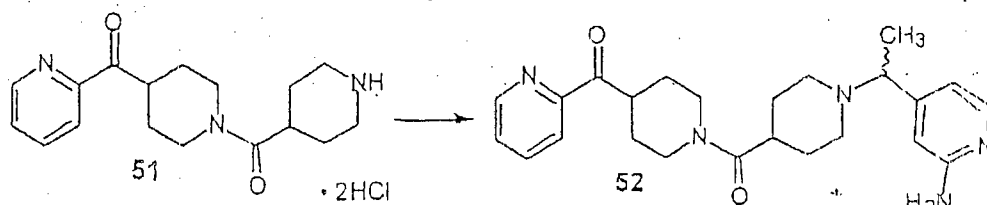
Etapas 1



4/12/99

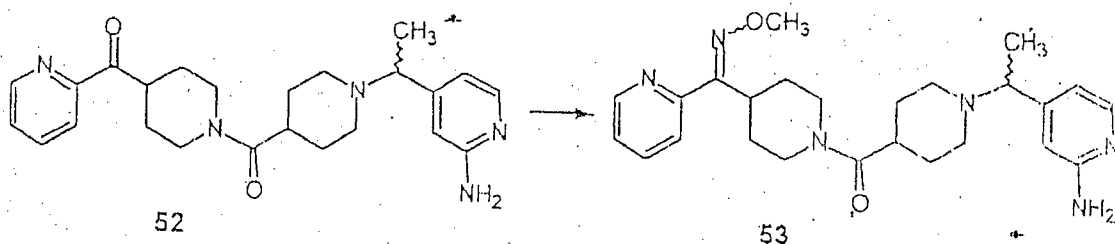
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapas 3-4, el compuesto 28 (2,6 g, 9,9 mmol) se convirtió al compuesto 51 (1,1 g).

Etapas 2



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, Etapa 5, se hizo reaccionar el compuesto 51 (1,1 g, 2,94 mmol) con el compuesto 11 (0,59 g, 2,94 mmol) para proporcionar el compuesto 52 (0,53 g).

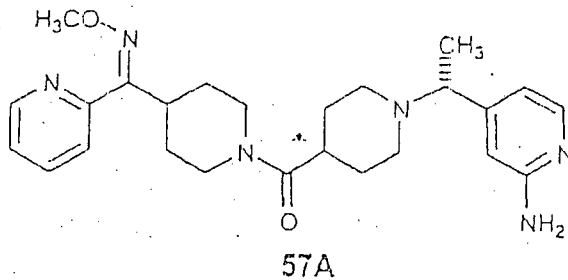
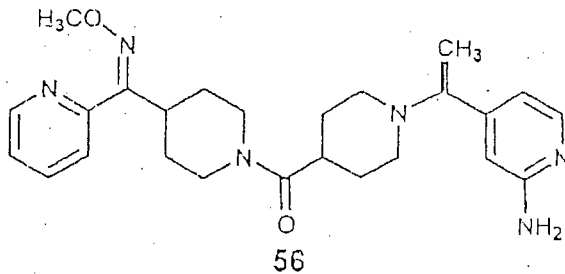
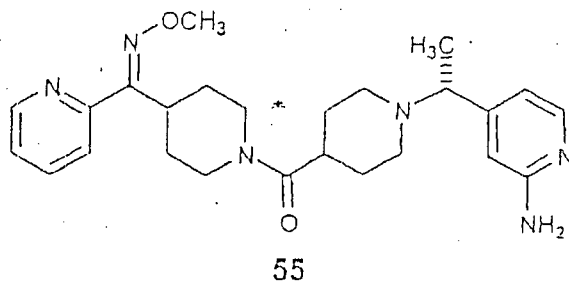
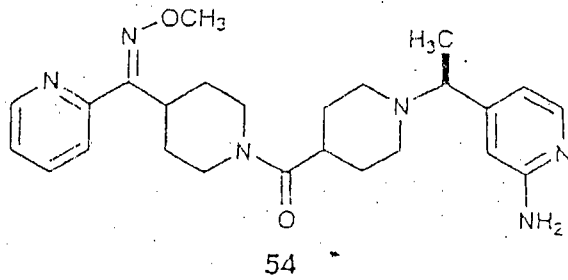
Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapa 7, el compuesto 52 (0,53 g, 1,26 mmol) se convirtió al compuesto 53 (0,48 g).

4/13/00

Etapas 4



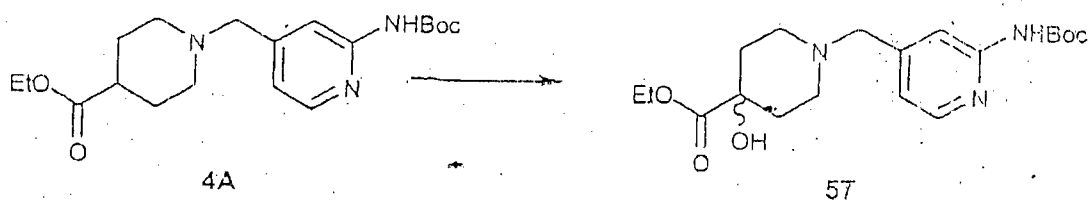
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapa 8, pudieron obtenerse los diastereómeros del compuesto 53 usando una columna Chiralcel AD (72:2 hexano:EtOAc plus 0,5% Et₂NH). Los compuestos que se eluyen más

rápida­mente (54 y 55) fueron los isómeros de E-oxima y los compuestos que se eluyen más lentamente (56 y 57A) fueron los isómeros de la Z-oxima.

Isómero A	54	0,12 g
Isómero B	55	0,11 g
Isómero C	56	0,08 g
Isómero D	57A	0,06 g

Ejemplo 11

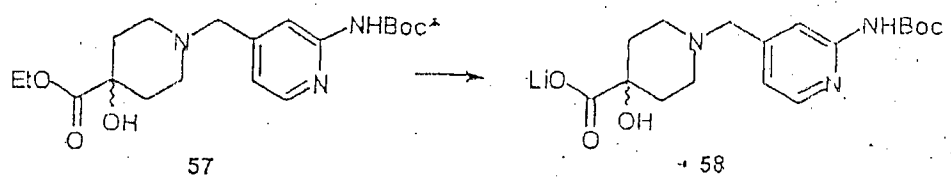
Etapa 1



Una solución de n-BuLi (4,2 mL de una solución en hexano) en THF (25 mL) se trató a -25°C con (i-Pr)₂NH (0,69 g, 6,8 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y luego se enfrió a -70°C. Se agregó por goteo el compuesto 4A (0,82 g, 2,26 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se agitó a -70°C durante 2 horas y -50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió nuevamente a -70°C y se le agregó (1S)-(+)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina (1,04 g, 4,52 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a -70°C durante 2 horas y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó mediante adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1 hexano:EtOAc) para dar 57 (0,44 g, 51%).

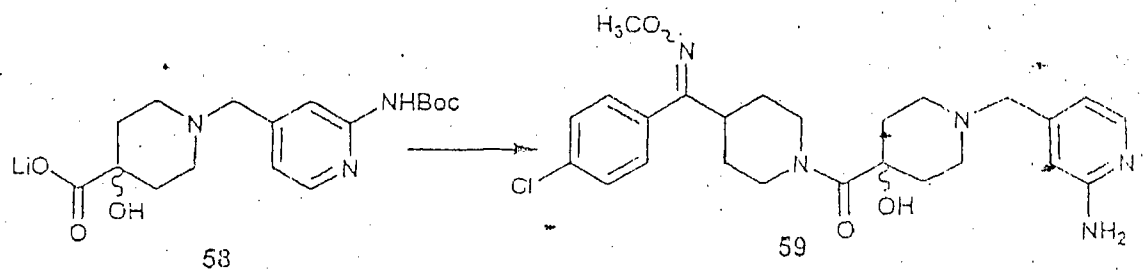
4/15/02

Etapas 2



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, Etapa 5, el compuesto 57 (0,42 g, 1,1 mmol) se convirtió al compuesto 58 (0,4 g).

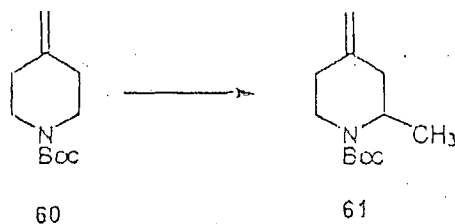
Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapas 5-8, el compuesto 58 (0,25 g, 0,7 mmol) se convirtió al compuesto 59 (0,1 g).

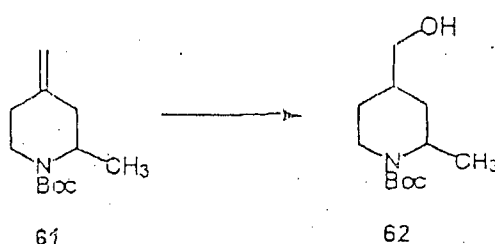
Ejemplo 12

Etapas 1



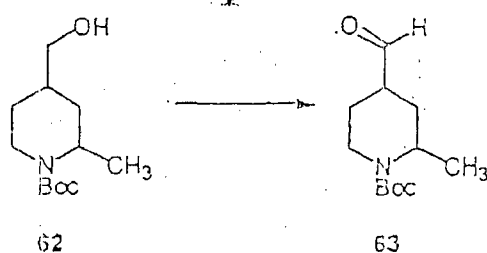
Una solución del compuesto 60 (10 g, 50,7 mmol) en éter (150 mL) a -78°C se trató secuencialmente con TMEDA (11,8 g, 101,4 mmol) y s-BuLi (58,5 mL de una solución 1,3M en hexanos, 76 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 6 horas. Luego se agregó $\text{CH}_3\text{SO}_4\text{CH}_3$ (12,8 g, 101,4 mmol) neto, y se dejó calentar lentamente la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NaCl acuoso saturado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter y las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el residuo se cromatografió (5% EtOAc en hexano) para dar 61 (8,0 g, 75%).

Etapas 2

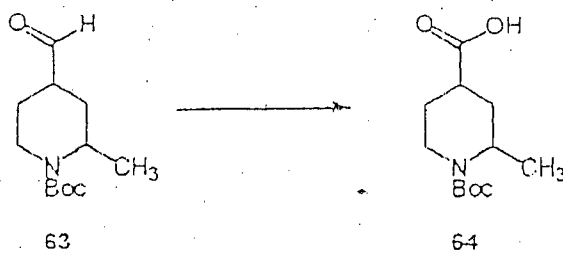


Una solución de 61 (8 g, 37,9 mmol) en THF (40 mL) a 0°C se trató por goteo con una solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (45,4 mL de una solución 1,0M en THF, 45,4 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió nuevamente a 0°C , se agregaron EtOH (13 mL), pH = 7 buffer (25 mL) y H_2O_2 (25 mL), y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo luego al vacío y el residuo se virtió en agua y CH_2Cl_2 . Se agregó NaOH acuosa al 10% y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 adicional y se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron. El residuo se cromatografió (40% EtOAc en hexano) para dar 62 (3 g).

4/17/21

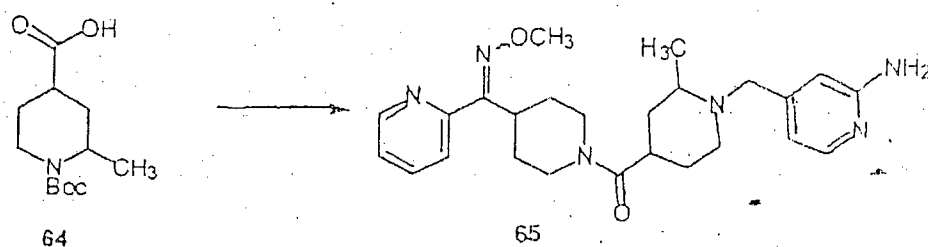
Etapa 3

Una solución de 62 (2,8 g, 12,2 mmol) en EtOAc (30 mL) y NaBr (1,26 g, 0,12 mmol) en NaHCO_3 acuoso saturado (30 mL), se enfrió a 0°C y se trató con TEMPO (0,02 g, 0,12 mmol). Después de 15 minutos, se agregó NaOCl (17,44 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se agregó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y el pH se ajustó a 5 - 6 mediante adición de HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc y se secaron las capas orgánicas y se concentraron. El residuo se cromatografió (10 - 20% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto 63 (2,1 g, 76%).

Etapa 4

A una suspensión enfriada (0°C) de PCC (0,95 g, 4,4 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó por goteo una solución de 63 (0,5 g, 2,2 mmol). Y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó PCC adicional (1 equivalente) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió, se filtró a través de celite, y se concentró para dar 64 crudo (1,5 g) que se uso sin purificación adicional.

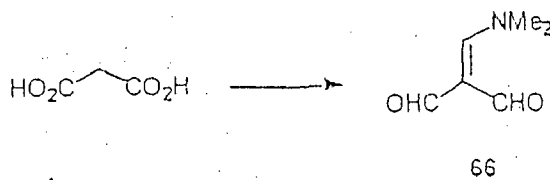
Etapas 5



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 5, Etapa 5, Ejemplo 7, Etapa 4, Ejemplo 1, Etapa 4, y Ejemplo 6, Etapas 6 y 7, se convirtió 64 (0,73 g, 3 mmol) a 65 (0,1 g).

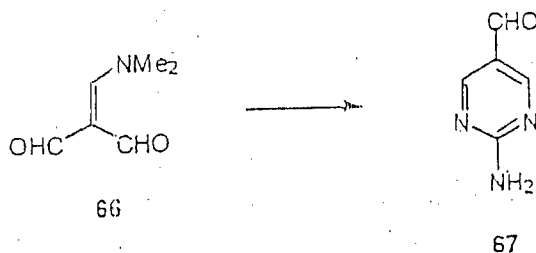
Ejemplo 13

Etapas 1

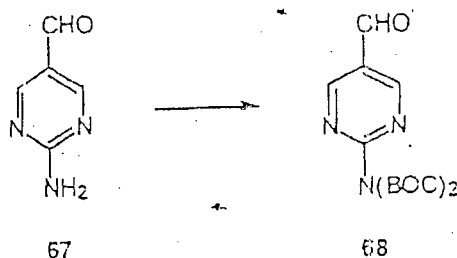


A una solución de sal de Vilsmeier, preparado mediante adición por goteo de oxiclورو de fósforo (150,0 ml; 1,61 mol) a DMF (310,4 ml; 4,01 mol) en 15 minutos y subsiguiente enfriamiento en un baño de hielo, se le agregó ácido malónico (40,1 g; 0,39 mol) en porciones durante 45 minutos. Luego se calentó la mezcla de reacción a 100°C, y se continuó la agitación durante 48 horas. Luego se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se apagó vertiéndole lentamente en una suspensión de NaHCO₃ (808 g; 9,62 mol) en agua. Se decantó de la solución el exceso de NaHCO₃ y se concentró hasta sequedad al vacío. Después de exposición al alto vacío durante 2 días, se lavó el residuo sólido repetidamente con CH₂Cl₂ hasta que la TLC indicó una completa remoción del producto. Se concentraron los extractos orgánicos combinados bajo vacío para producir 41,0 g de un aceite de un color marrón oscuro, el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

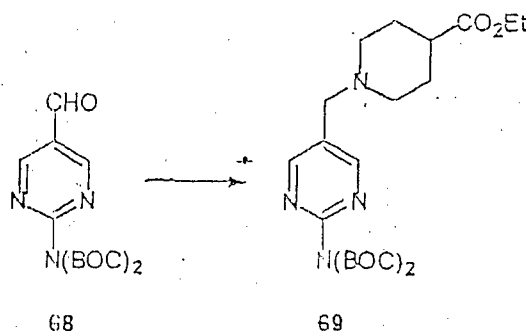
Etapas 2



A una solución de 32,5 g (256 mmol) de malondialdehído crudo 66 en 650 ml de etanol absoluto se le agregó 24,5 g (256 mmol) de clorhidrato de guanidina y 17,4 g (256 mmol) de etóxido de sodio. La mezcla de reacción se reflujo durante 4 horas, se enfrió nuevamente a temperatura ambiente, se concentró y se cargó en seco sobre gel de sílice al vacío. La cromatografía evaporativa (0-10% MeOH/20% acetona/CH₂Cl₂) proporcionó 11,0 g (89,4 mmol; 23% a partir de ácido malónico (2 etapas)) de pirimidina 67 en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapas 3

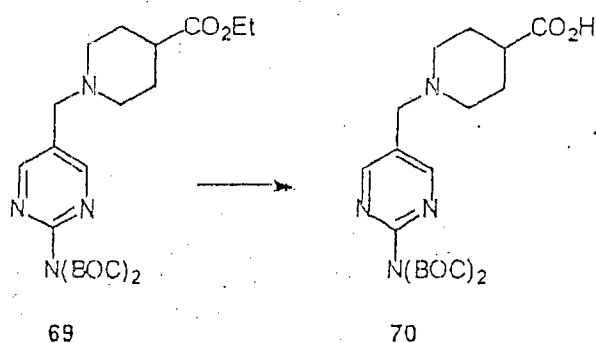
A una mezcla de 166 mg (1,135 mmol) de aminopirimidina 67, 17 mg (0,14 mmol) de DMAP y 418 μ l (3,00 mmol) de Et_3N en 10 ml de THF se le agregaron 589 mg (2,7 mmol) de $(\text{BOC})_2\text{O}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se cargó concentrado en seco sobre gel de sílice y se cromatografió por evaporación (1-3% acetona/ CH_2Cl_2) para producir 117 mg (0,36 mmol); 27% de 68 en forma de un aceite claro.

Etapas 4

A una solución de 117 mg (0,36 mmoles) de aldehído 68 en 7 ml de CH_2Cl_2 se le agregaron 67 μ l (0,43 mmoles) de isonipecotato de etilo y 5 μ l de ácido acético. 30 minutos después se introdujeron 153 mg (0,72 mmoles) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 acuoso, se secó y se concentró, y el residuo crudo se cromatografió por cromatografía evaporativa (0-4% de NH_3

saturado en MeOH/CH₂Cl₂ para producir 133 mg (0,29 mmoles; 81%) de 69 en forma de una película blanca.

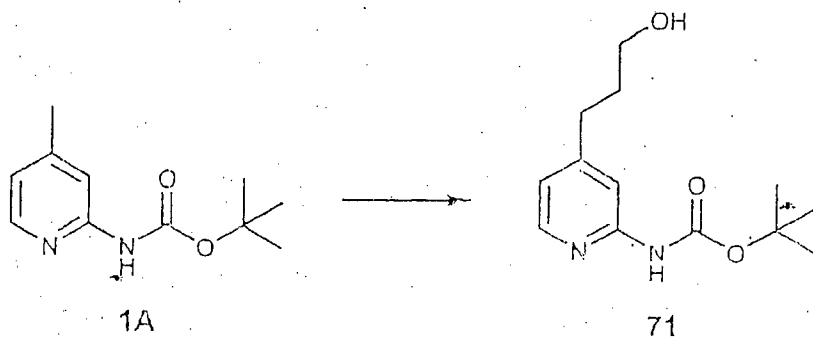
Etapa 5



A una solución de éster 69 en 5 ml de una mezcla de 3:1 : 1 de THF – agua – metanol se le agregaron 11 mg (0,44 mmoles) de LiOH. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se expuso a alto vacío para obtener 134 mg de ácido crudo 70 en forma de un sólido amarillento que se usó sin purificación.

Ejemplo 14

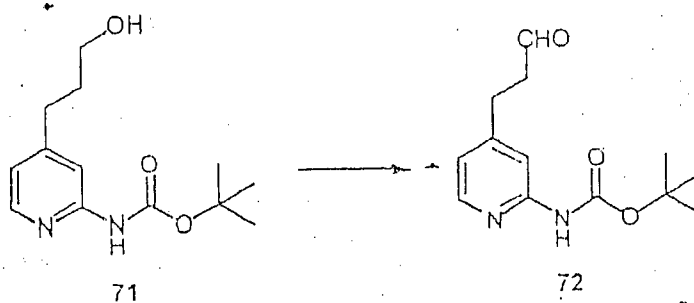
Etapa 1



A una solución a -78°C de 2,36 g (11,4 mmoles) de picolina 1A en 70 ml de THF se le agregaron 16,3 ml de una solución de BuLi 1,4 M (22,8 mmoles) en hexanos en porciones, durante 10 minutos.

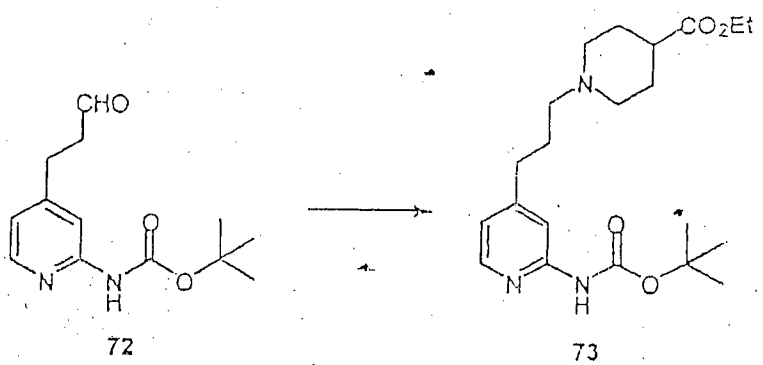
Luego se dejó calentar la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, lo cual dio como resultado la formación de un precipitado de color naranja. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C , y se hizo burbujear óxido de etileno a través de la solución durante 1 minuto, seguido de agitación durante 5 minutos. Se repitió esta secuencia en dos etapas ocho veces. Luego la mezcla se dejó calentar a -50°C , se agitó a esa temperatura durante 40 minutos, se apagó con 1,34 ml (23 mmoles) de AcOH y se dejó calentar a temperatura ambiente. La dilución con agua fue seguida de extracción con EtOAc, concentración de la fase orgánica, y cromatografía evaporativa del residuo crudo (10-15% de acetona/ CH_2Cl_2 para producir 1,50 g (5,95 mmoles, 53%) de 71 en forma de un sólido blanco.

Etapas 2



A una solución a -60°C de 628 μl (7,2 mmoles) de cloruro de oxalilo en 20 ml de CH_2Cl_2 se le agregaron por goteo 1,03 ml (14,5 mmoles) de DMSO. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos a -55°C , se introdujo una solución de 1,50 g (5,95 mmoles) de alcohol 71 en 20 ml de CH_2Cl_2 durante un periodo de 15 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos, a -55°C , seguida de adición de 4,18 ml (30,0 mmoles) de Et_3N y se agitó durante otros 15 minutos mas. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La extracción con CH_2Cl_2 fue seguida de concentración de la fase orgánica y cromatografía evaporativa (1-15% de acetona/ CH_2Cl_2) para producir 1,00 g (4,00 mmoles; 67%) de 72 en forma de un sólido blancuzco.

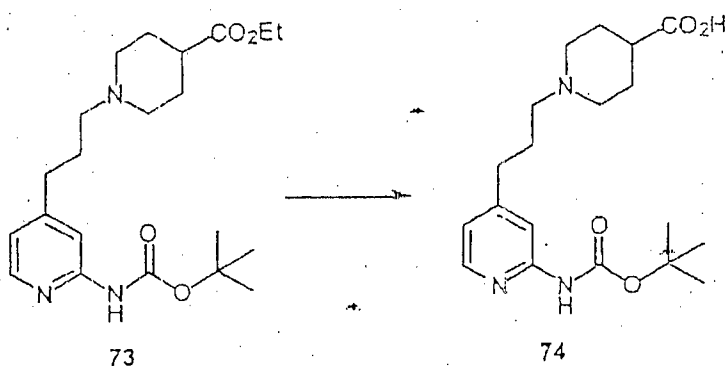
Etapas 3



A una solución de 1,00 g (4,0 mmoles) de aldehído 72 en 25 ml de CH_2Cl_2 se le agregaron 617 μl (4,8 mmoles) de isonipecotato de etilo seguido de una gota de AcOH . Luego se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se introdujeron 1,70 g (8,0 mmoles) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO_3 saturado acuoso, se diluyó con agua y se

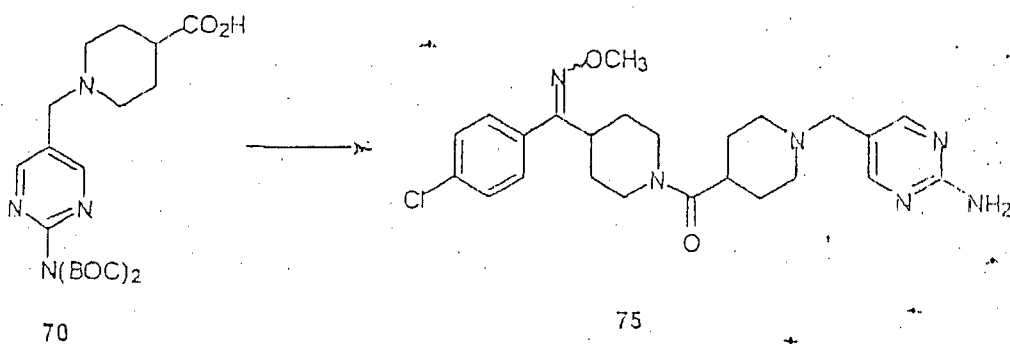
extraído con CH_2Cl_2 . La concentración y cromatografía evaporativa (0 - 4% de NH_3 saturado en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporcionó 1,41 g (3,6 mmoles; 90%) de 73 en forma de un sólido blanco.

Etapas 4



A una solución de 534 mg (1,47 mmoles) de éster 73 en 4 ml de una mezcla 3:1: 1 de THF – agua – metanol, se le agregaron 60 mg (2,50 mmoles) de LiOH . La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se expuso a alto vacío para obtener 540 mg de ácido crudo 74 en forma de un sólido blanco el cual se usó sin purificación.

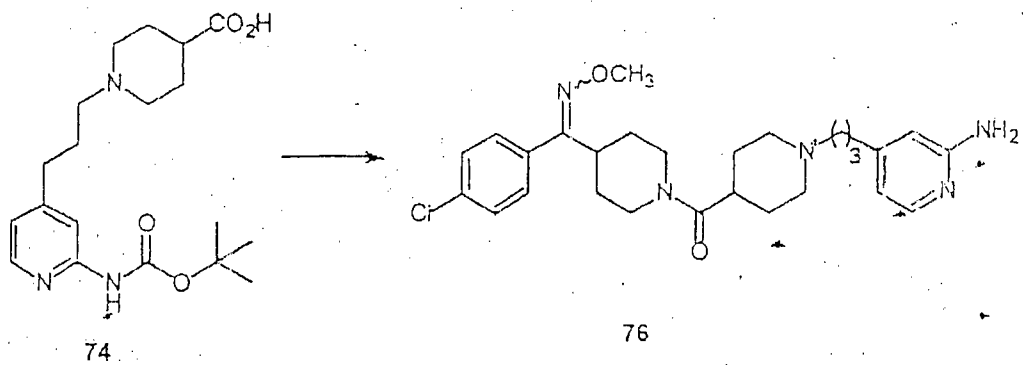
Ejemplo 15



425 116

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapas 5, 6 y 7, se convirtió 70 a 75.

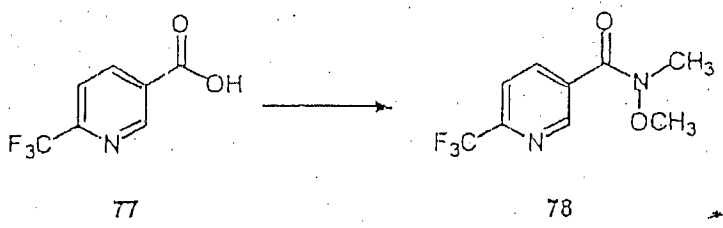
Ejemplo 16



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapas 5, 6 y 7, se convirtió 74 a 76.

Ejemplo 17

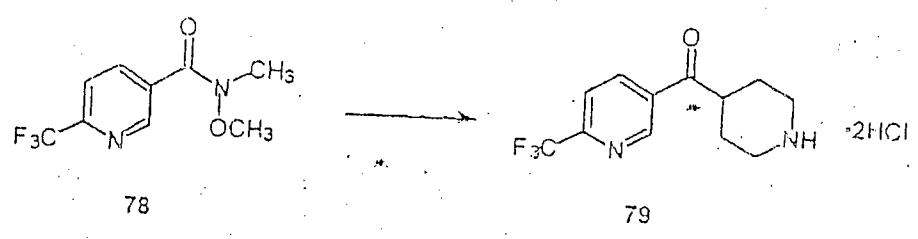
Etapas 1



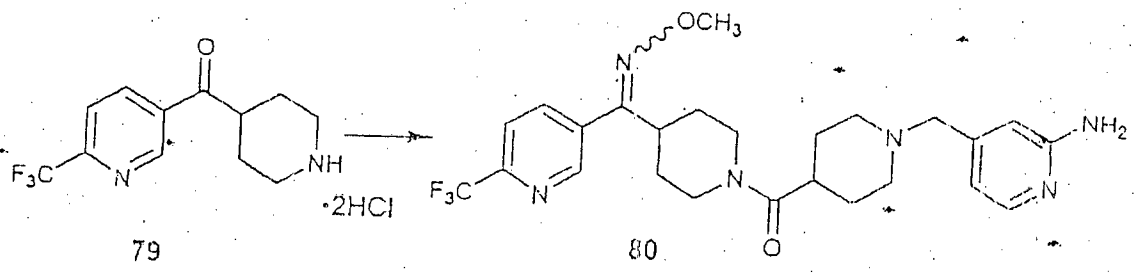
A una solución de 77 (0,73 g, 3,82 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le agregó $(\text{COCl})_2$ (0,41 ml, 4,58 mmoles) seguido de DMF (0,1 ml) y la reacción se mantuvo a 40°C durante 3 horas. La reacción se concentró luego para proporcionar un sólido de color castaño que se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml). Se agregaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,56 g, 5,73 mmoles) y DIPEA (1,33 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se

apagó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía para dar 78 (3,2 g, 84%).

Etapas 2



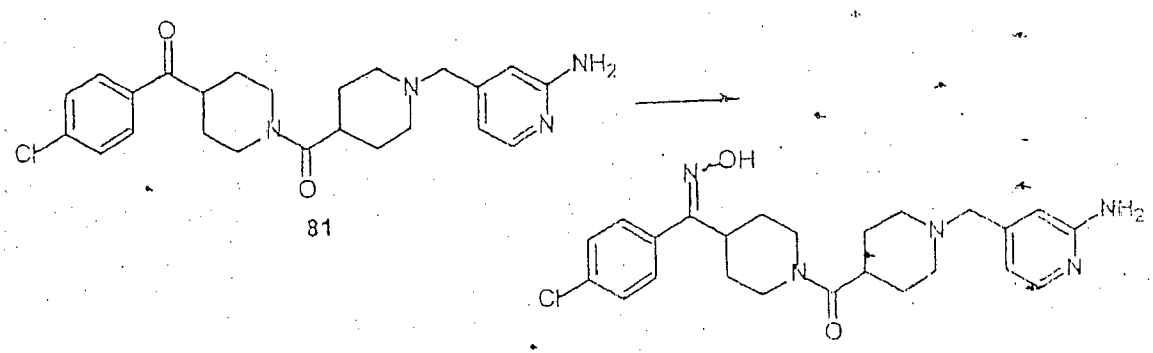
Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapas 5, 6 y 7, 79 (0,38 g, 1,49 mmoles) se convirtió a 80 (0,24 g).

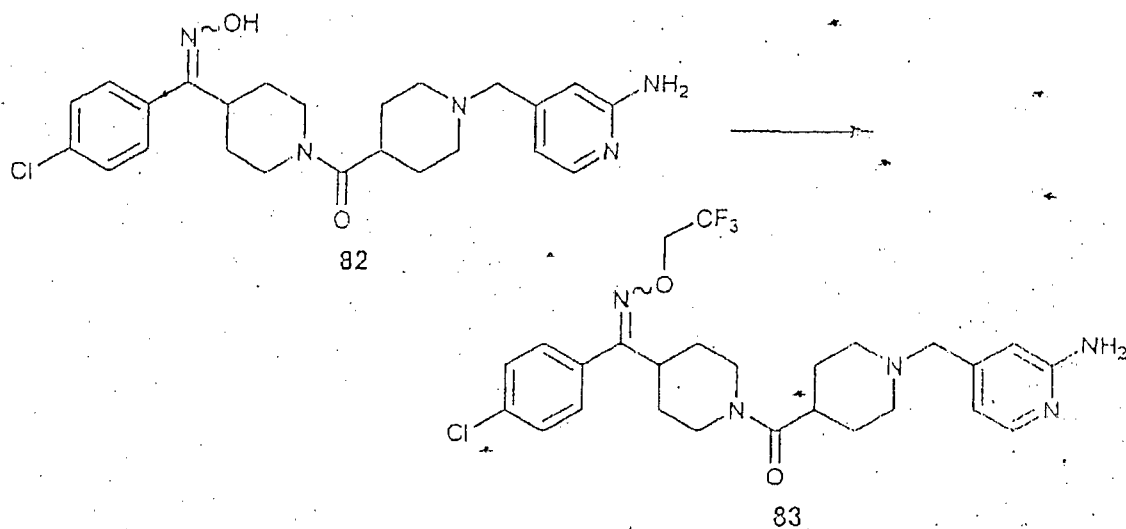
Ejemplo 18

Etapas 1



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapa 7, 81 (0,36 g, 0,53 mmoles; sintetizado de la misma manera que el compuesto 30), se convirtieron a 82 (0,34 g, 63%):

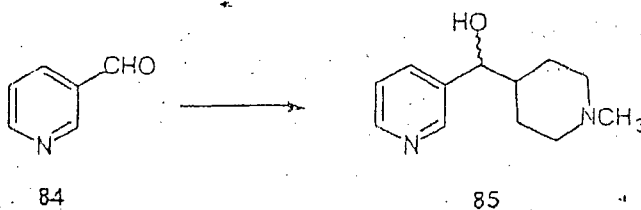
Etapla 2



A una solución de 82 (0,115 g, 0,25 mmoles) en DMF (4 ml) se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,03 g, 0,76 mmoles). Después de 5 horas a temperatura ambiente se agregó CF₃CH₂OSO₂CF₃ (0,069 g, 0,3 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo 3 veces con agua para remover el DMF. Se secó la capa orgánica y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía (10% MeOH/NH₃ en EtOAc) para dar 83 (0,08 g, 30%):

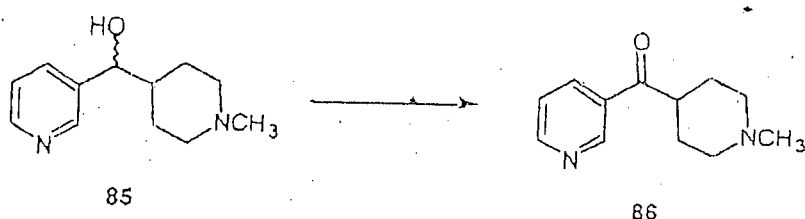
Ejemplo 19

Etapla 1



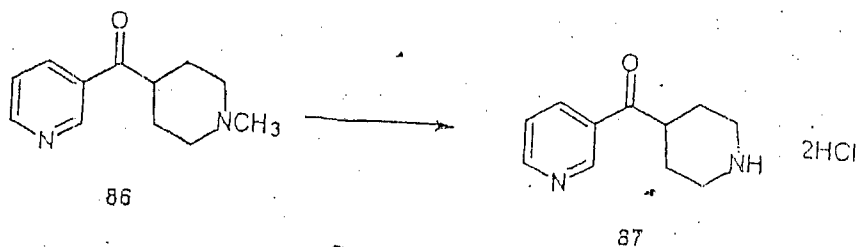
A una solución de 17 (0,21 mmoles, 100 ml de THF, -10°C) se le agregó 84 (0,14 mmoles) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se tornó muy viscosa. Se agregó THF adicional (100 ml) y la suspensión de color amarillo se calentó a partir de -10°C hasta 10°C durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de 100 ml de NH_4Cl saturado y 100 ml de H_2O . Se extrajo una vez con EtOAc (300 ml) y ocho veces con CH_2Cl_2 (150 ml). Se secó sobre MgSO_4 sólido y se filtró. Se concentró y evaporó por cromatografía con gel de sílice (3 a 10% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2) para obtener 85 (11 g, rendimiento: 38%).

Etapas 2



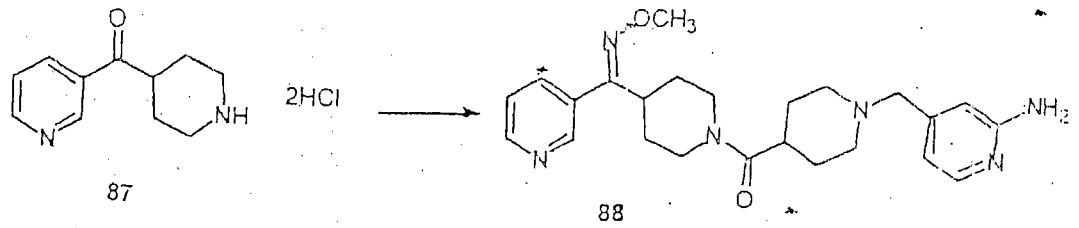
A una mezcla de 85 (9,2 g) y MnO_2 (42 g) se le agregaron 200 ml CH_2Cl_2 , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó MnO_2 adicional (20 g) y la reacción se agitó durante 24 horas mas. Se separó por filtración el MnO_2 y la reacción se concentró y evaporó sobre gel de sílice (5% y 10% de MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2) para dar 86 (3,1 g, rendimiento: 33%).

Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, etapa 2, 86 (3,1 g) se convirtió a 87 (2,0 g, rendimiento: 68%).

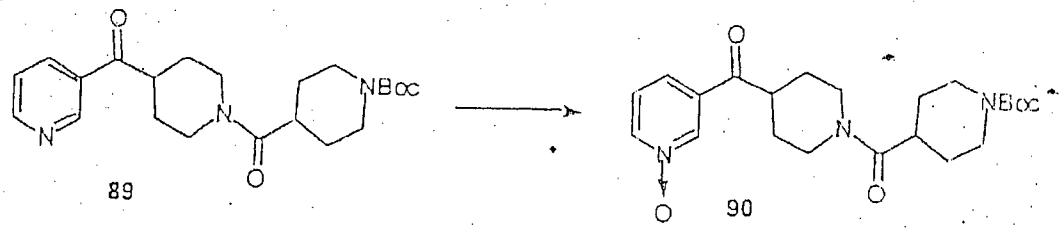
Etapas 4



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, etapas 3, 4, 5 y 6, 87 se convirtió a 88.

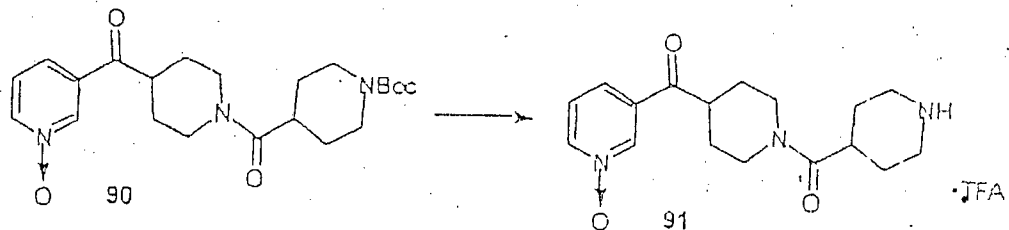
Ejemplo 20

Etapas 1



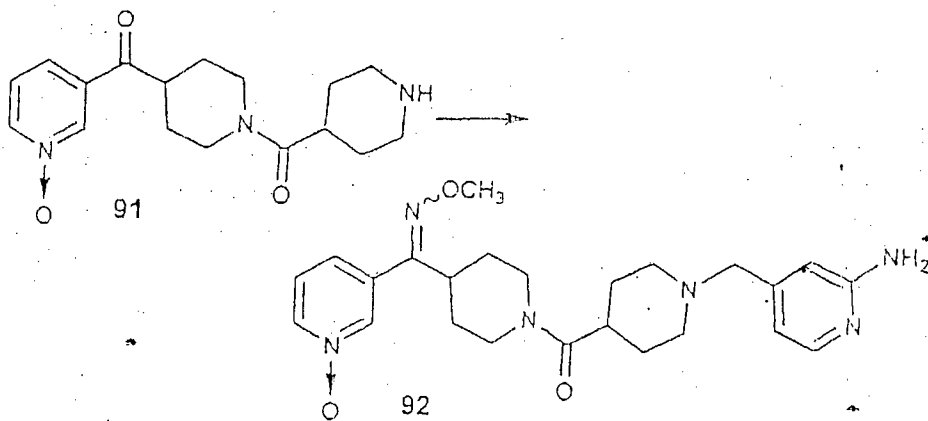
A una solución del compuesto 89 en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se le agregó m-CPBA (0,54 g) y la reacción se agitó a 0°C durante 25 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se le agregó 40% de NH_4OH (12 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separó y extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (10 ml). Se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía evaporativa (5% de $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó 90 (0,67 g, 80%).

Etapa.2



A una solución de 90 (0,65 g) en CH_2Cl_2 (6 ml) a -10°C se le agregó TFA (6 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora desde -10°C hasta 0°C . Se concentró y se sometió a azeotropía dos veces con tolueno (20 ml), y se concentró hasta sequedad para obtener 91 en forma de un aceite gomoso que se usó tal cual.

Etapa 3

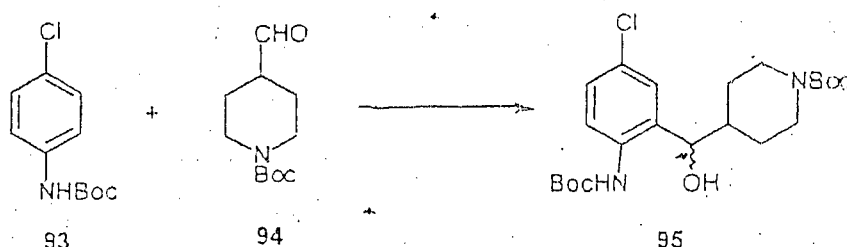


De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7, etapas 5 y 6, 91 se convirtió a 92.

431 178

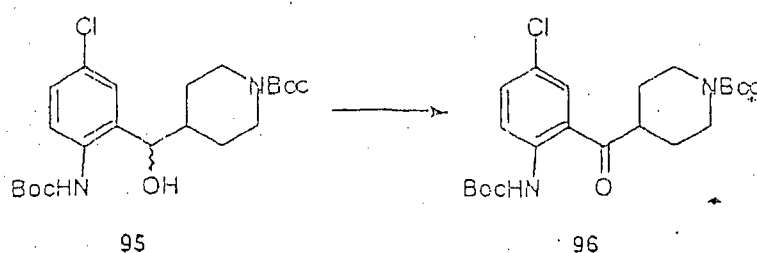
Ejemplo 21

Etapas 1



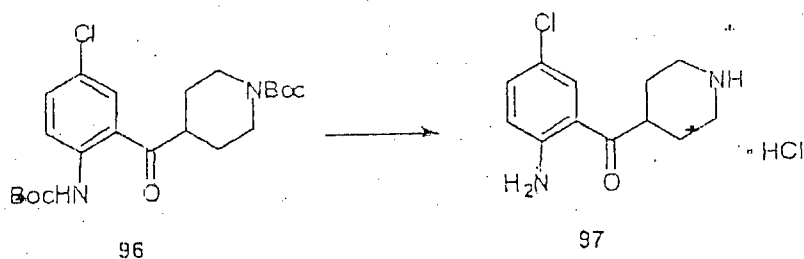
A una solución de 93 (5,17 g, 22,7 mmoles) en THF (100 ml) a -50°C se le agregó s-BuLi (38,4 ml de una solución de 1,3M en hexano, 49,9 mmoles) por goteo. Al cabo de 1,5 horas a -40°C , la reacción se enfrió nuevamente a -50°C y se agregó 94 (4,84 g, 22,7 mmoles) en THF (20 ml). Después de 2,75 horas a -50°C , se agregó ácido acético glacial seguido de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas (MgSO_4) se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna evaporativa (1% a 3% MeOH/ NH_3 en CH_2Cl_2) para dar 95 (6,35 g, 63%).

Etapas 2



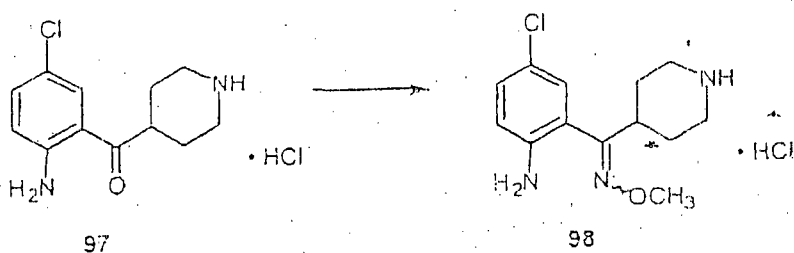
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 12, etapa 3, 95 (5,34 g, 12,11 mmoles) se convirtió a 96 (4,71 g, 75%).

Etapas 3



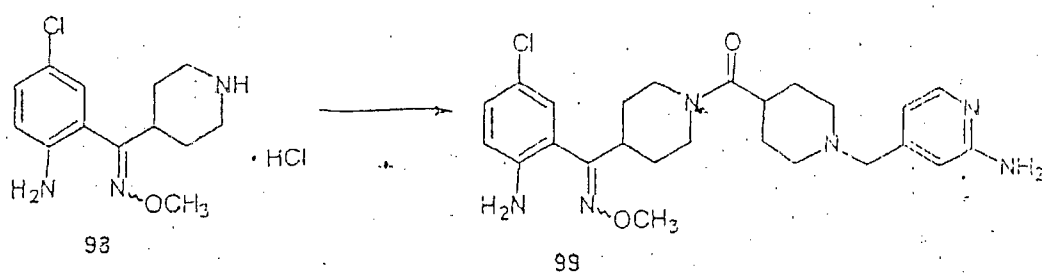
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapa 4, 96 (3,7 g, 8.43 mmoles) se convirtió a 97 (3,08 g, >100%) que se usó tal cual para la etapa siguiente.

Etapas 4



Se combinaron el compuesto 97 (0,7 g, 2,25 mmoles), $\text{H}_2\text{NOCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (0,94 g, 11,23 mmoles) y NaOAc (1,47 g, 17,97 mmoles) se combinaron en 1-pentanol (20 ml) y agua (2 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaOH 0,5 N. Se extrajo EtOH al vacío, se agregó agua adicional (15 ml), y la reacción se extrajo con 10% de EtOH en CH_2Cl_2 , (180 ml, de volumen total). Se secaron los extractos orgánicos combinados y se concentraron para dar 98 (0,55 g, 92%).

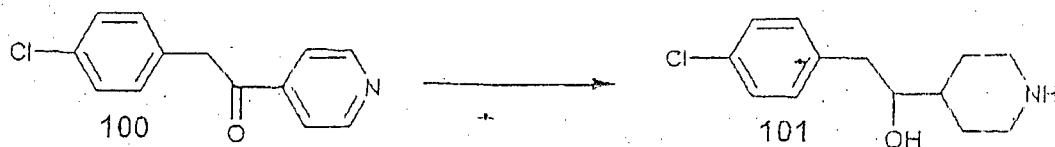
Etapas 5



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapas 5, 6 y 7, se convirtió 98 a 99.

Ejemplo 22

Etapas 1



preparado de acuerdo con:

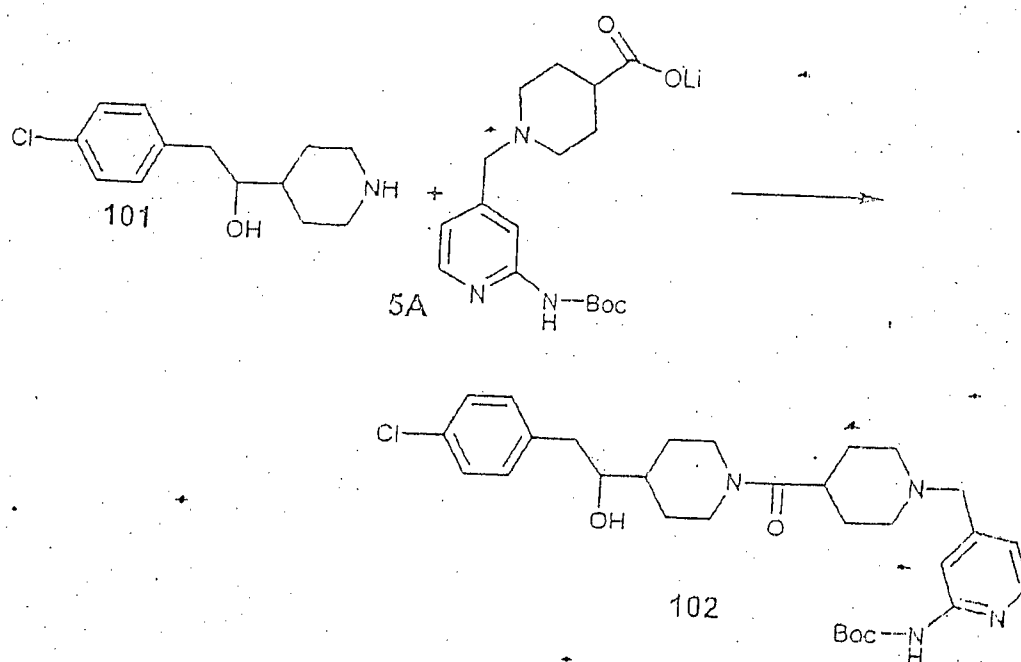
J. Org. Chem., 1968,

33(6), 2388

Una solución de 2,2 g (9,5 mmoles) de 100 en 75 ml, de ácido acético glacial se hidrogenó en presencia de 0,5 g de 10% p/p de platino sobre carbón durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró por evaporación bajo presión reducida para producir un residuo sólido que se basificó con NaOH 0,5N y se extrajo con cloruro de metileno (CH_2Cl_2). Se secaron los extractos de cloruro de metileno sobre MgSO_4 anhidro y

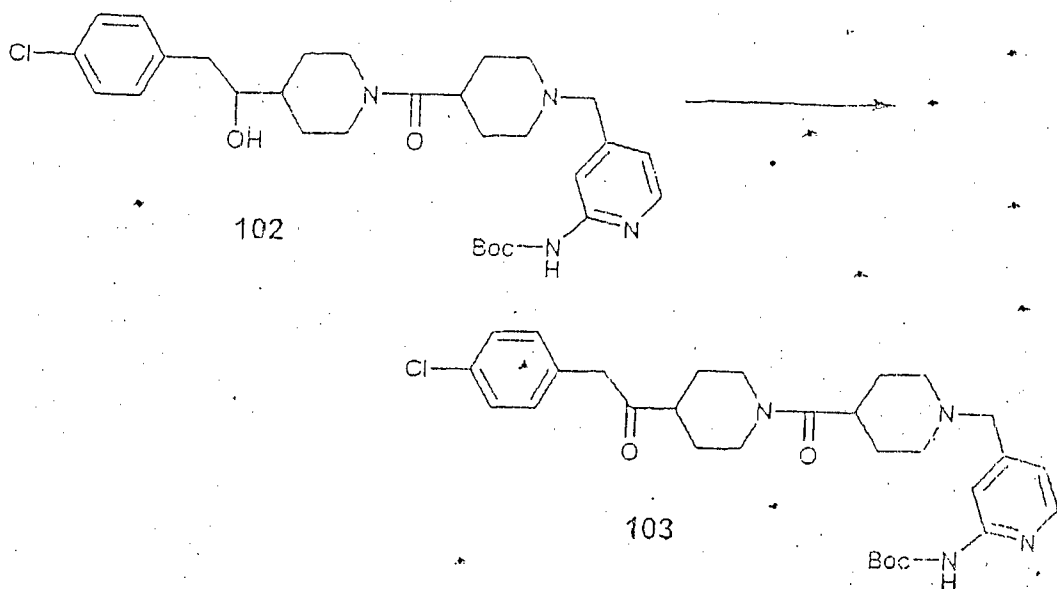
se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía evaporativa eluido con 10 – 30% de 7N $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ en CH_2Cl_2 para dar 0,82 g de 101 (p.f. 158-163 OC). LCMS m/z 240 (MH^+).

Etapla 2



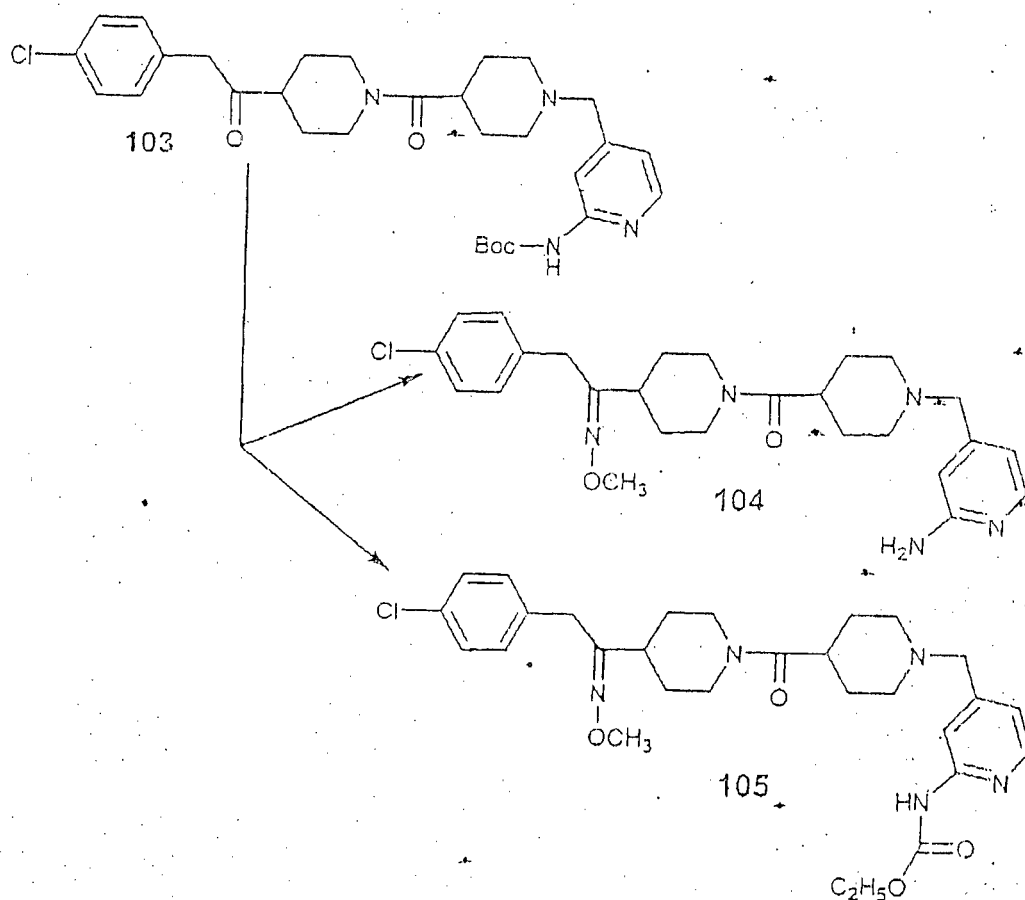
Una mezcla de 0,12 g (0,52 mmoles) de 101, 0,2 g (0,52 mmoles) de 5A, 0,67 g (0,5 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), y 0,11 g (0,57 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (DEC) en 7 ml de dimetilformamida anhidra (DMF) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró para producir 0,28 g de 102 en forma de un sólido blanco (p.f. 110-115°C). LCMS m/z 557 (MH^+).

Etapas 3



A una solución agitada de 0,34 g (2,7 mmoles) de cloruro de oxalilo en 3 ml de CH_2Cl_2 anhidro a -70°C se le agregó 0,44 g (5,7 mmoles) de metilsulfóxido anhidro en 2 ml de CH_2Cl_2 . Después de agitar a -70°C durante 10 minutos, se agregaron a la mezcla de reacción 1,2 g (2,15 mmoles) de 102 en 10 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla agitada se mantuvo a 70°C durante 0,5 horas, se mezcló con 1,8 ml (13 mmoles) de trietilamina, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente por sí misma. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, y se concentraron para producir 1,18 g de 103 en forma de cristales. LCMS m/z 555 (MH^+).

Etapas 4



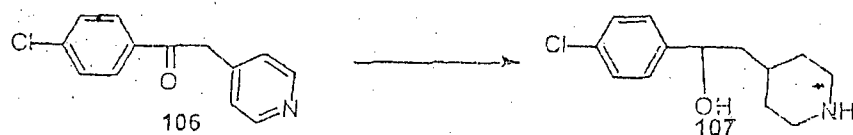
Una solución de 0,8 g (1,44 mmoles) de 103 y 0,6 g (7,2 mmoles) de clorhidrato de metoxilamina en 40 ml de etanol y 40 ml de piridina se calentaron bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo/éter y se lavó con agua. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a 0,65 g de un residuo viscoso que se disolvió en 8 ml de ácido trifluoracético y 8 ml de CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente

durante 18 horas. La solución se concentró y el residuo se basificó con NaHCO_3 1N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron hasta un residuo gomoso. La purificación de este residuo por cromatografía evaporativa con 5 - 8% de NH_3 7N-MeOH en CH_2Cl_2 produjo 0,151 g de 104 en forma de una goma, LCMS m/z 484 (MH+) y 0,146 g de 105 en forma de cristales. LCMS m/z 556 (mH+).

Mezclando una solución de 0,056 g de la base libre de 104 en acetato de etilo con una solución de 0,04 g de ácido maleico en acetato de etilo se produjo un precipitado, el cual fue aislado por filtración para proporcionar 0,06 g de la sal de dimaleato de 104 (p.f. 155-160°C).

Ejemplo 23

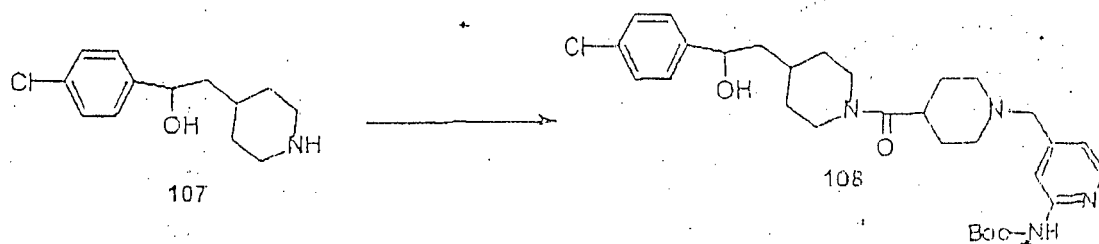
Etapas 1



J. Med. Chem., 1976,
19, 350

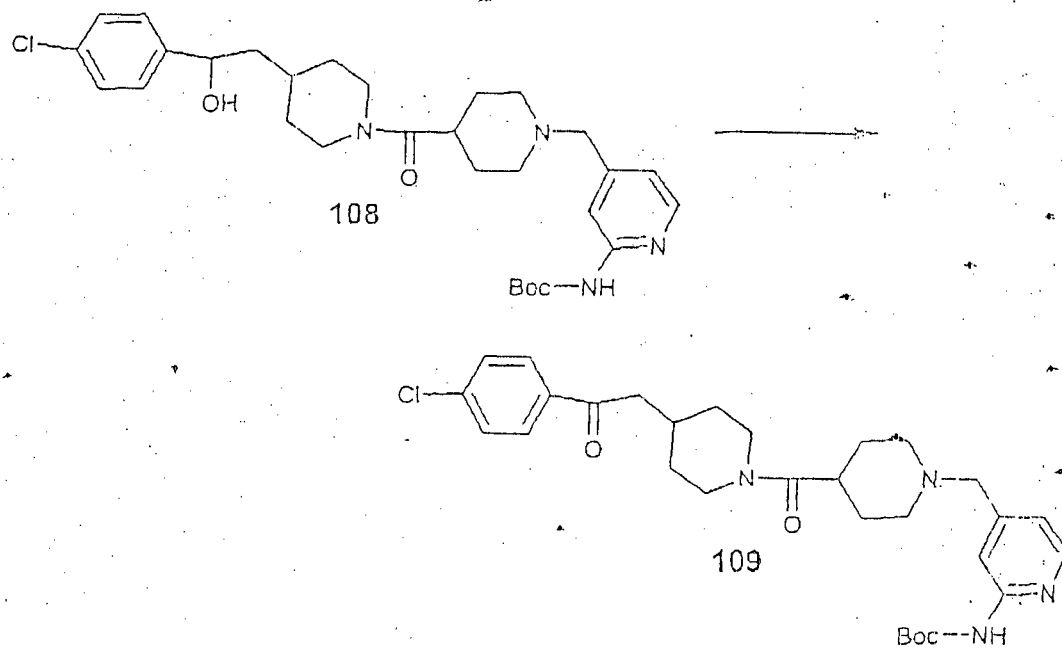
Se redujeron 2,4 g (10. mmol) de 106 de manera similar a la descrita en el Ejemplo 22, etapa 1, para dar 1,5 g de 107 en forma de un semi-sólido. LCMS m/z 240 (MH+).

Etapa 2



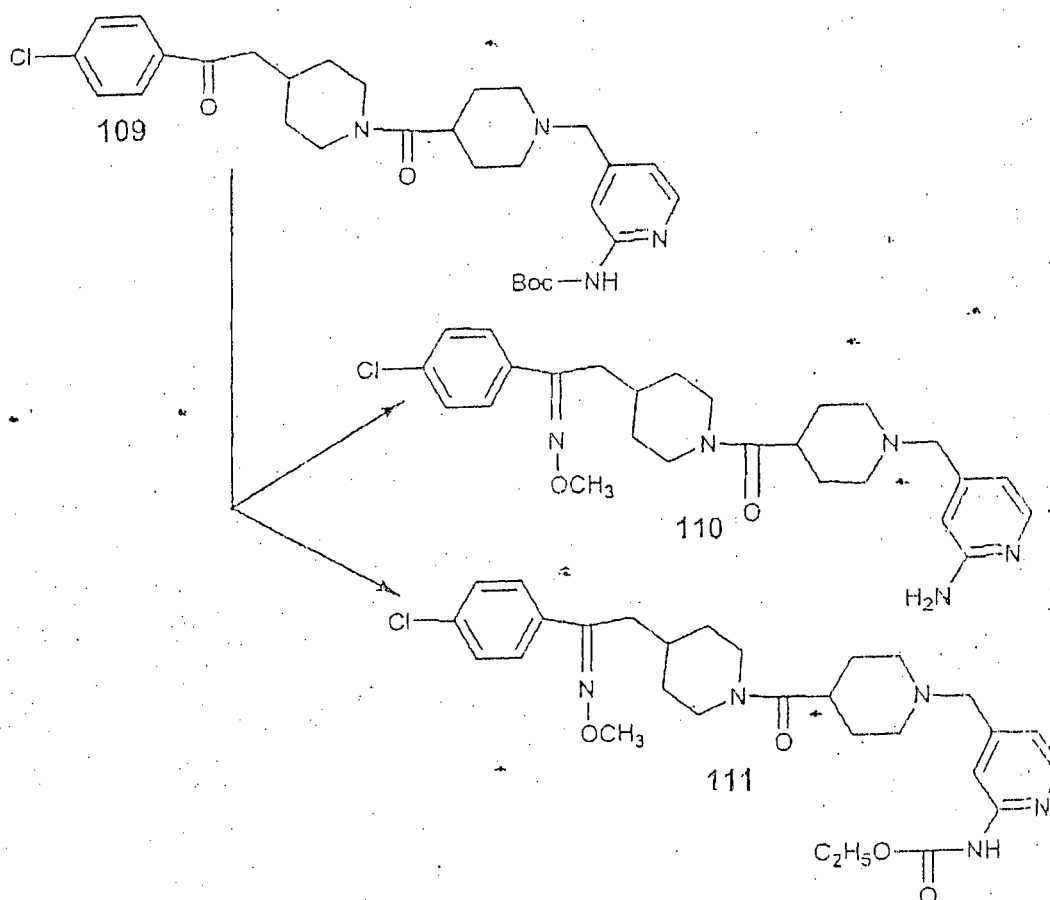
Se acoplaron 1,5 g (6,31 mmol) de 107 con 3 de manera similar a la descrita en el Ejemplo 22, etapa 2, para obtener 3 g de 108 en forma de un sólido (p.f. 104-106°C) LCMS m/z 557 (MH⁺).

Etapa 3



Se oxidaron 1,17 g (2,1 mmol) de 108 de manera similar a la descrita en el Ejemplo 22, etapa 3 para obtener 0,7 g de 109 en forma de un cristal. LCMS m/z 557 (MH⁺).

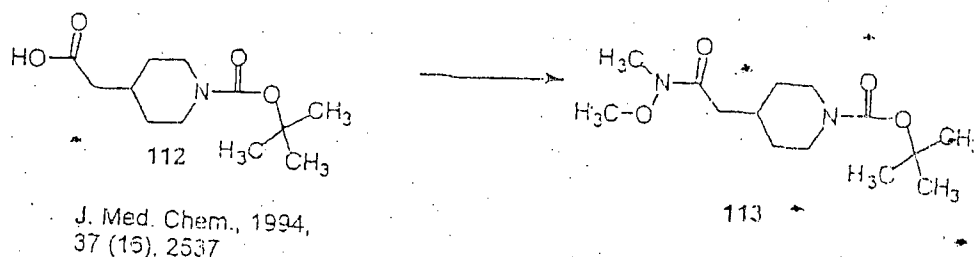
Etapas 4



Se hicieron reaccionar 0,32 g (0,58 mmol) con 0,6 g (7,2 mmol) de clorhidrato de metoxilamina de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 22, etapa 4, para proporcionar 0,065 g de 110 en forma de una goma, LCMS m/z 484 (MH⁺) y 0,12 g de 111 en forma de un cristal, LCMS m/z 556 (MH⁺).

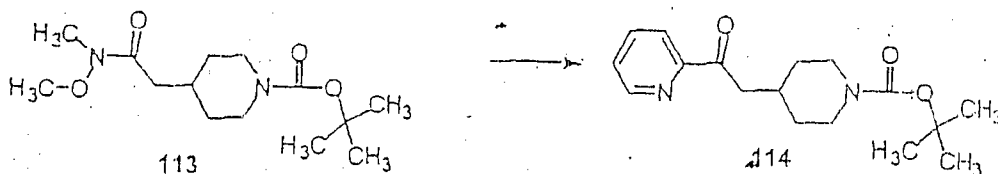
Ejemplo 24

Etapa 1



Una mezcla de 18 g (74 mmol) de 112, 7,2 g (74 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, 19,4 g (15 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, 1,1 g (8 mmol) de HOBT y 14,2 g (74 mmol) de DEC en 80 mL de DMF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con 1% de NaHCO_3 y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para dar 15,5 g de 113 en forma de un aceite. LCMS m/z 287 (MH^+).

Etapa 2

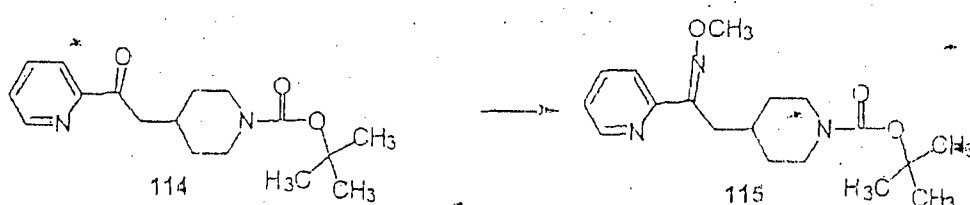


A una solución agitada de 2,9 g (18 mmol) de 2-bromopiridina en 30 mL de THF anhidro a -78°C se le agregaron 7,5 mL de una solución 2,5M de n-BuLi en hexano por goteo durante 0,5 horas. Después de agitar a -78°C durante 1 hora,

441 128

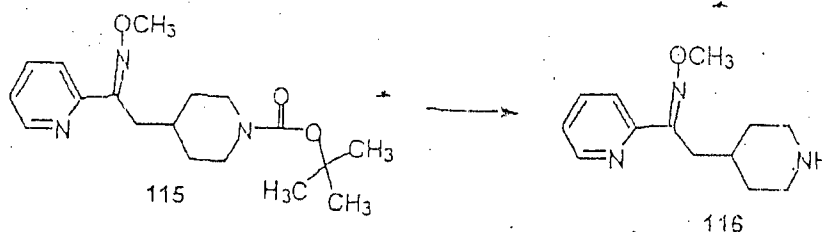
se agregó a la mezcla de reacción una solución de 5,1 g (17,8 mmol) de 113 en 15 mL de THF. La mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 48 horas, se mezcló con NH_4Cl acuoso saturado, y se extrajo con éter. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para producir 5,7 g de 114 en forma de un aceite. LCMS m/z 305 (MH^+).

Etapas 3



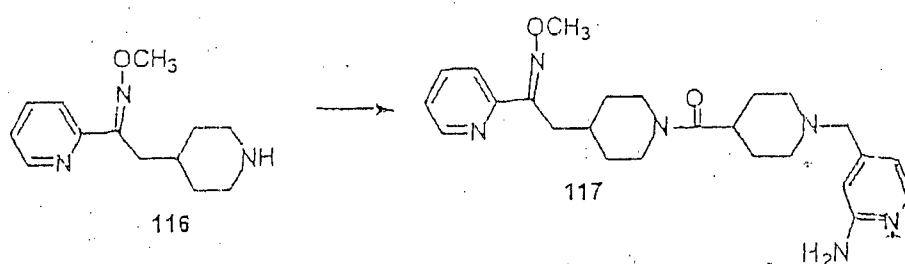
Una solución de 3,15 g (10,4 mmol) de 114 y 3,47 g (41,6 mmol) de clorhidrato de metoxilamina en 30 mL de etanol y 30 mL de piridina se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en éter y se lavó con agua. La solución orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para dar 2,5 g de 115 en forma de un aceite. LCMS m/z 334 (MH^+).

Etapas 4



Una solución de 2,4 g (7,2 mmol) de 22 en 20 mL de CH_2Cl_2 y 20 mL de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró. El residuo se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para dar 1,41 g de 23 en forma de cristales. LCMS m/z 234 (MH+)

Etapas 5

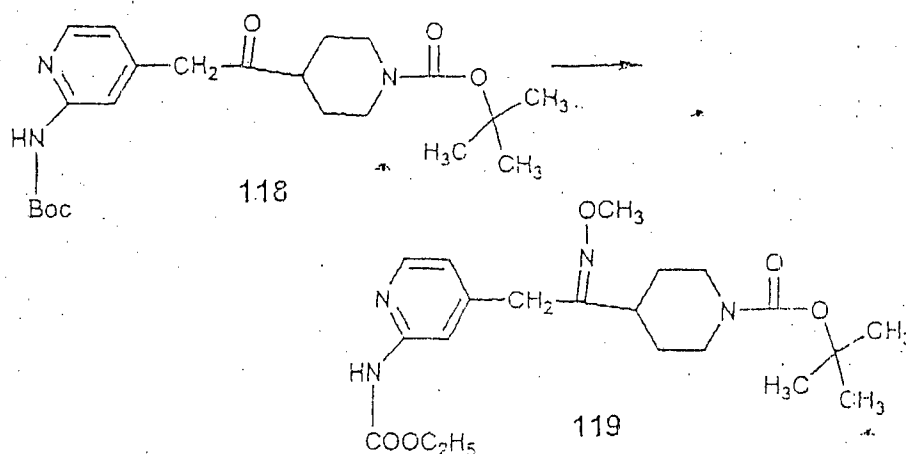


Una mezcla de 0,466 g (2 mmol) de 116, 0,517 g (2,2 mmol) de 5A, 0,276 g (2 mmol) de HOBt y 0,46 g (2,4 mmol) de DEC en 20 mL de DMF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró por evaporación bajo presión reducida a una temperatura del baño de 25-45°C y el residuo se cromatografió con 4% de (7N $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) en CH_2Cl_2 para producir 0,48 g de un jarabe que se disolvió en 15 mL de EtAc-EtOH (3:1 v) y se mezcló con una solución de 0,26 g de ácido maleico en 10 mL de EtAc-EtOH (1:1). El precipitado resultante se filtró para producir 0,35 g de la sal de maleato de 117 (p.f. 160-163°C). LCMS m/z 451 (MH+).

Etapas 1

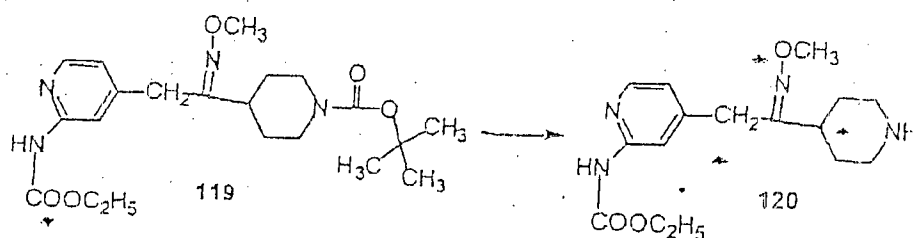


2



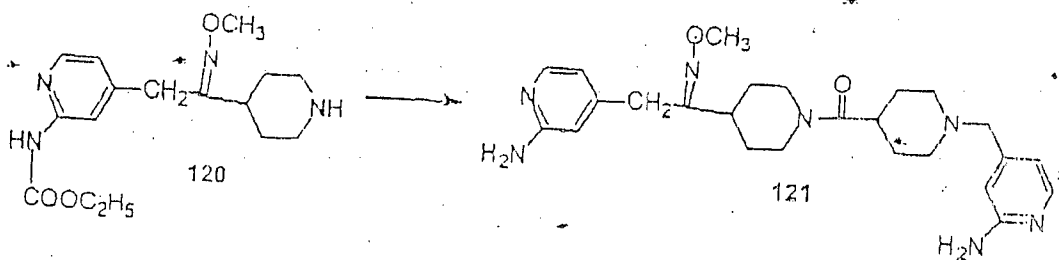
Una solución de 3,71 g (8,8 mmol) de 118 y 3,7 g (44 mmol) de clorhidrato de metoxilamina en 40 mL de piridina y 40 mL de etanol se calentó bajo reflujo durante 2 días. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaCl. La solución orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para dar 2,6 g de 119 en forma de cristales. LCMS m/z 424 (MH^+)

Etapas 3



Una solución de 0,9 g (2,14 mmol) de 119 en 10 mL de CH_2Cl_2 y 10 mL de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró hasta un residuo sólido, el cual se trituroó con CH_3CN y se filtró para producir 0,29 g de 120 (p.f. 200-205°C) LCMS m/z 321 (MH^+)

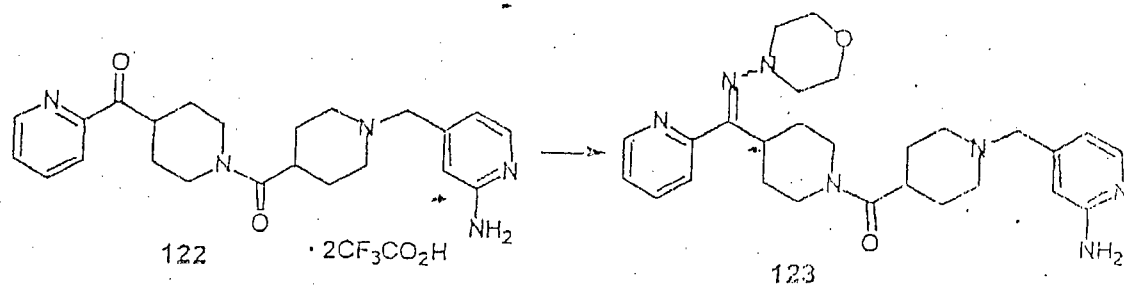
Etapas 4



Se acopló 0,1 g (0,31 mmol) de 120 y 0,83 g (0,35) de 5A de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 24, etapa 5 para producir 0,12 g de la sal de maleato de 121 (p.f. 170-173°C). LCMS m/z 538 (MH+)

Ejemplo 26

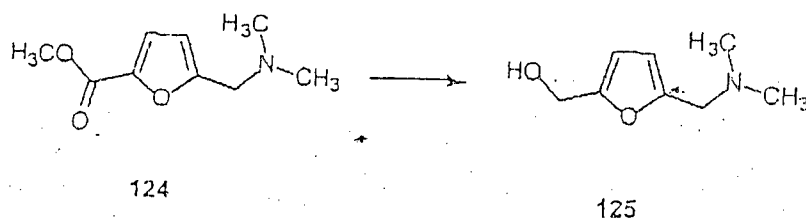
Etapas 1



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, etapa 7, se convirtió 122 (0,26 g, 0,41 mmol) a 123 (0,08 g, 40%)

Ejemplo 27

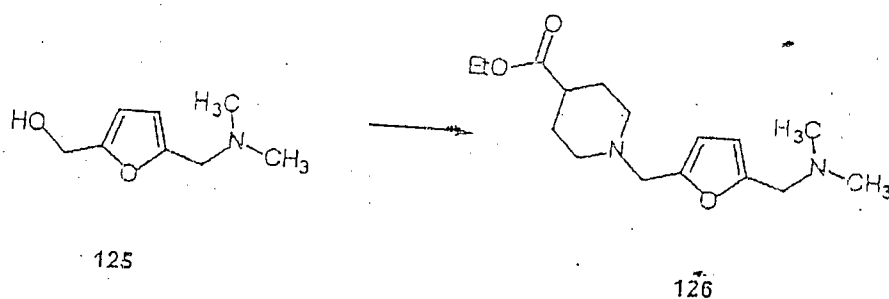
Etapas 1



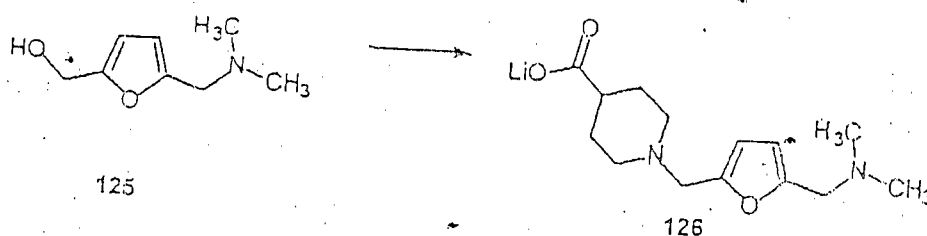
A una suspensión de LAH (0,83 g, 22 mmol) en éter (20 mL) a 0°C se le agregó por goteo 124 (3,2 g, 17,5 mmol) en THF (15 mL). La reacción se agitó a

0°C durante 1,5 h, y se apagó mediante adición de agua (0,8 mL), NaOH acuoso al 20% (0,8 mL), y agua (2,4 mL). La mezcla se agitó durante 15 min. y se filtró, la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró para dar un aceite, el cual se disolvió en éter (30 mL), y se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4). La filtración y concentración al vacío proporcionó 125 (2,5 g) que se usó sin purificación adicional.

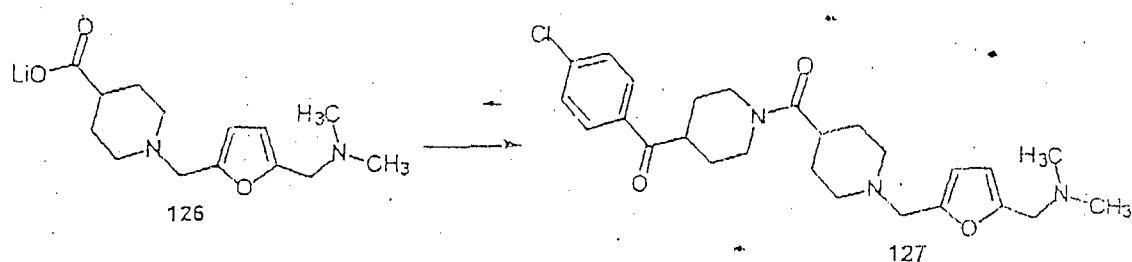
Etapas 2



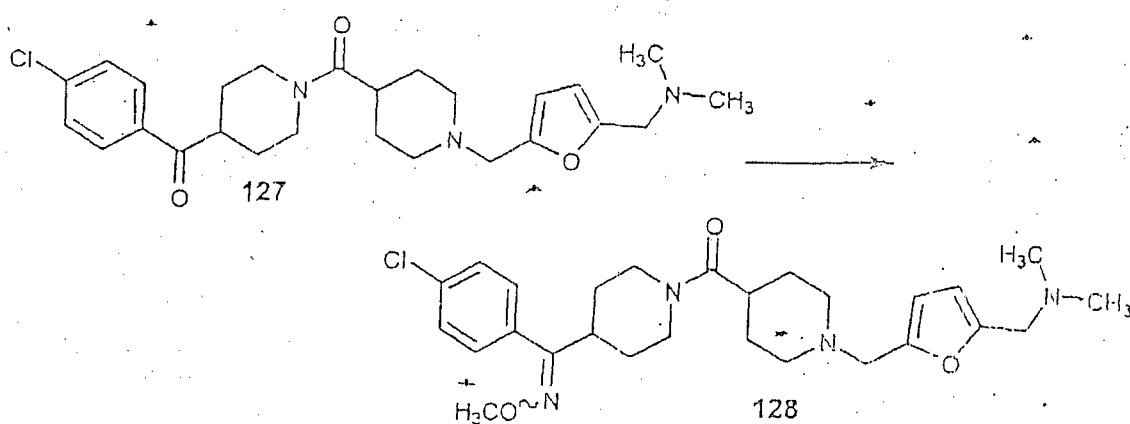
Etapas 3



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 22, etapa 3 y en el Ejemplo 1, etapas 4, 5 y 6, se convirtió 125 a 126.

Etapas 4

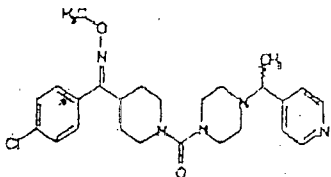
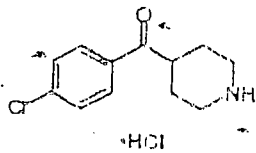
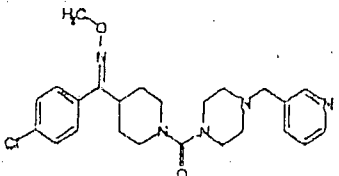
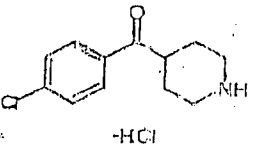
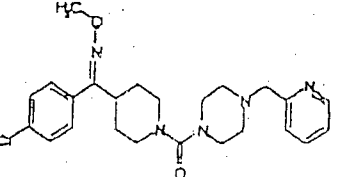
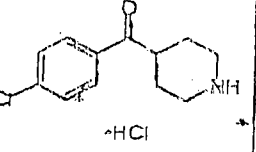
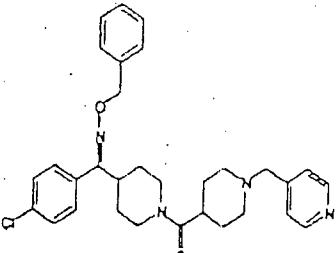
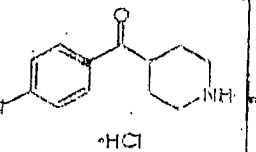
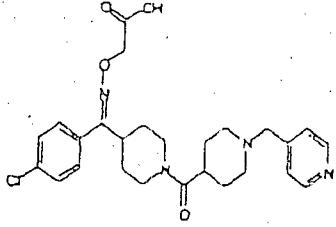
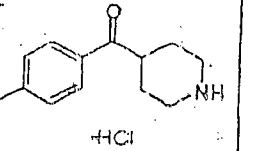
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, etapa 5, se convirtió 126 a 127.

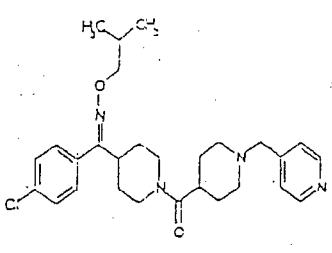
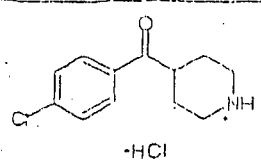
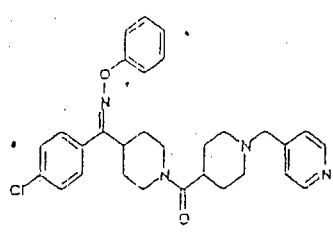
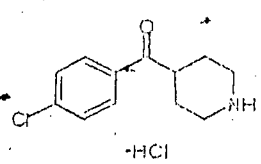
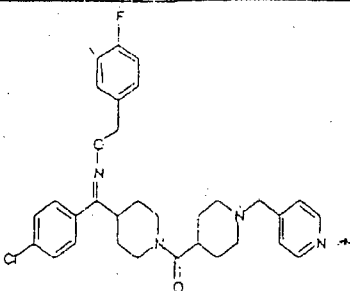
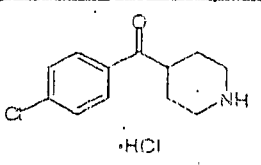
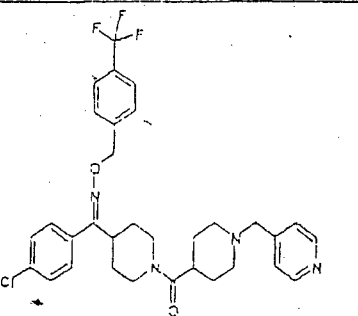
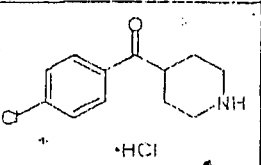
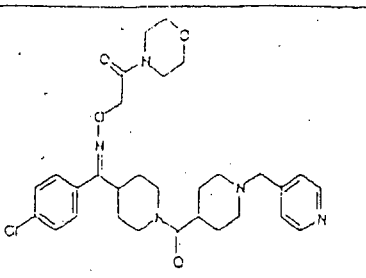
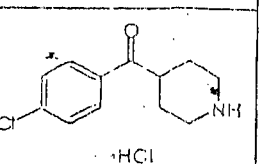
Etapas 5

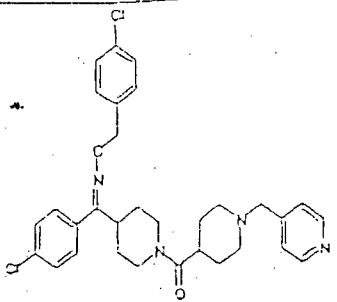
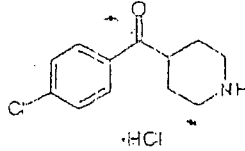
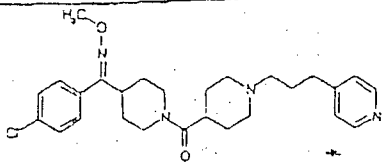
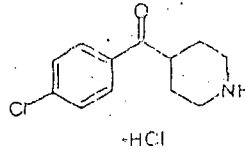
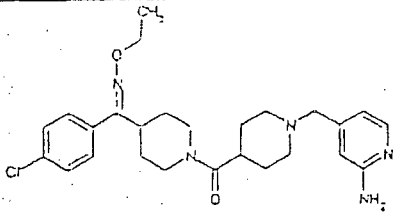
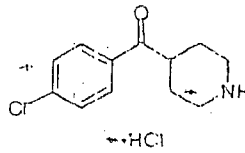
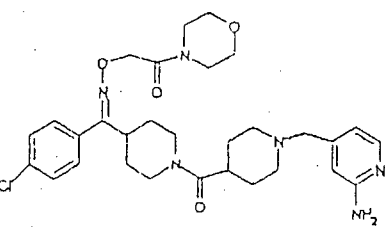
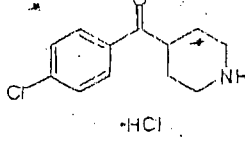
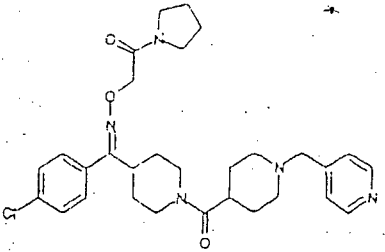
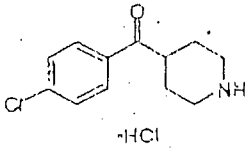
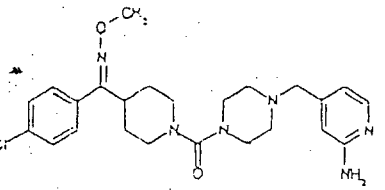
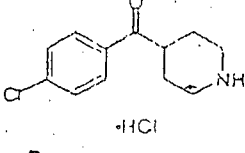
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, etapa 7, se convirtió 127 a 128.

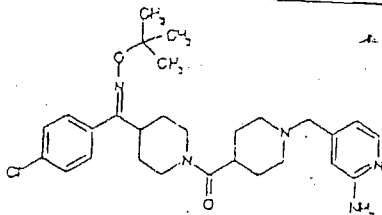
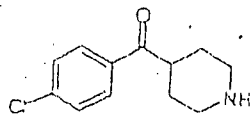
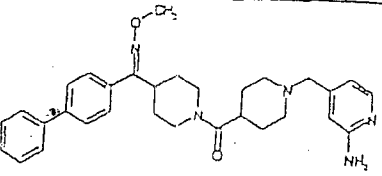
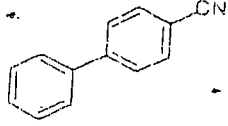
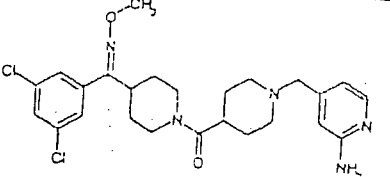
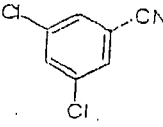
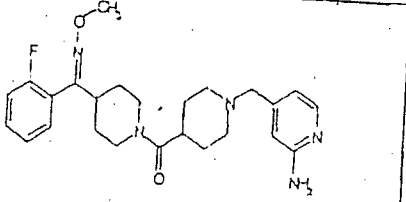
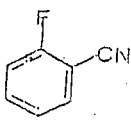
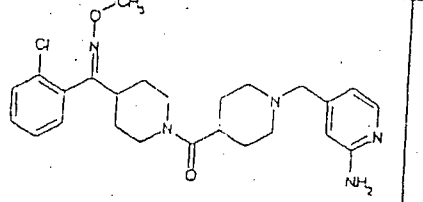
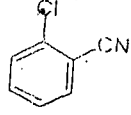
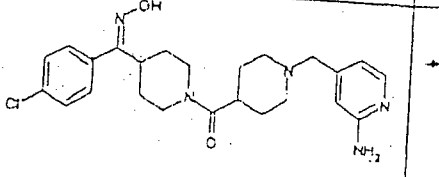
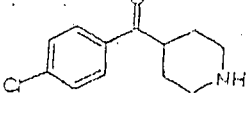
Los compuestos de la Tabla 1 (primera columna) se prepararon a partir de los compuestos de la última columna de la Tabla 1, siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en los Ejemplos descritos más arriba. En la Tabla 1 "Comp. N°" se refiere a "Número de Compuesto".

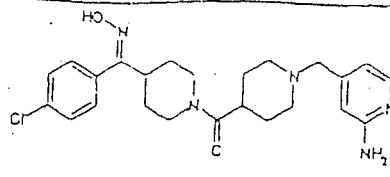
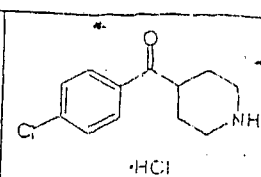
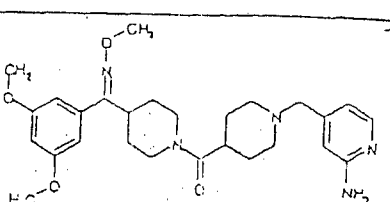
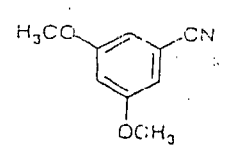
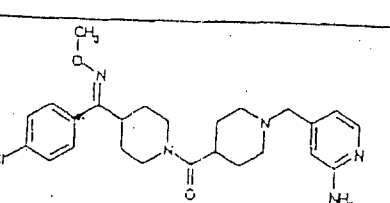
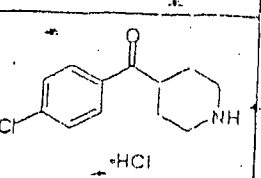
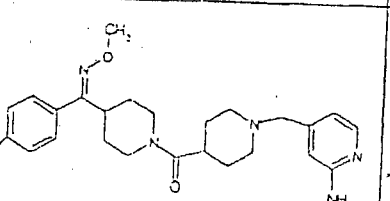
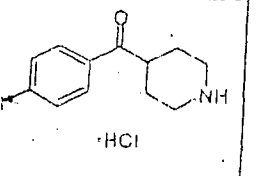
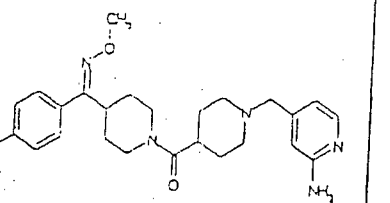
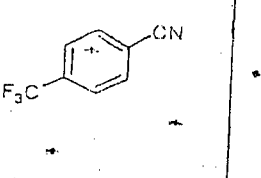
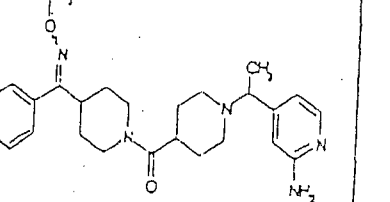
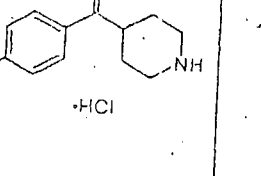
TABLA 1

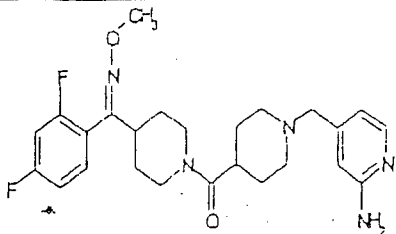
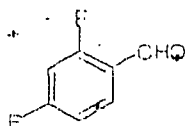
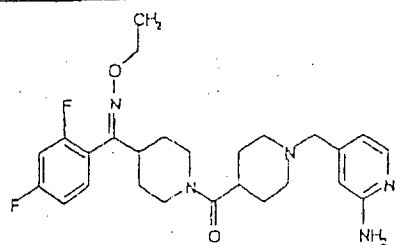
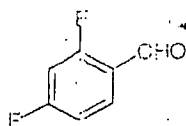
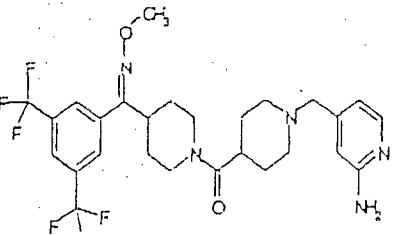
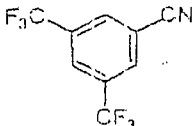
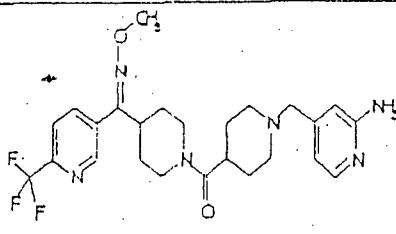
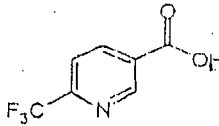
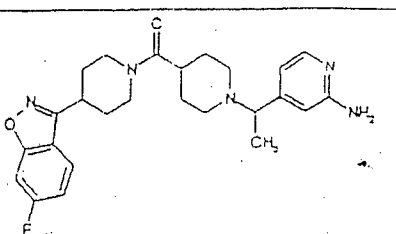
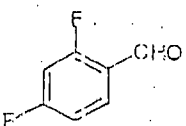
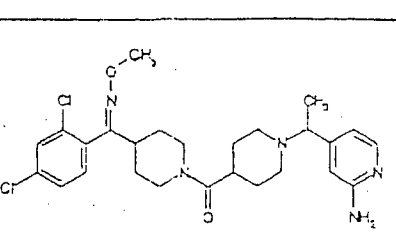
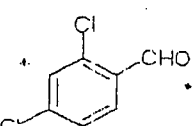
Comp. N°	ESTRUCTURA	Espect de Masa [M ⁺ H] ⁺	Material de Partida
200		470.1	 +HCl
201		458.1	 +HCl
202		456.1	 +HCl
203		531.1	 +HCl
204		499.1	 +HCl

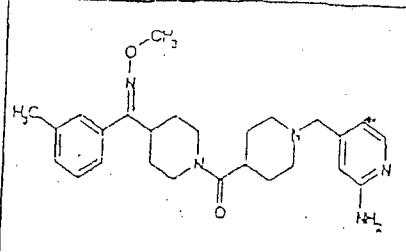
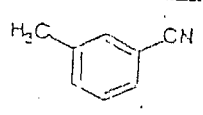
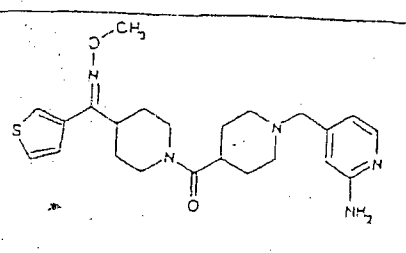
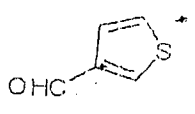
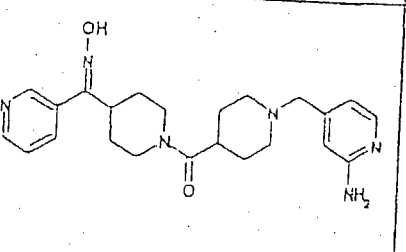
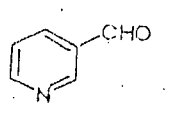
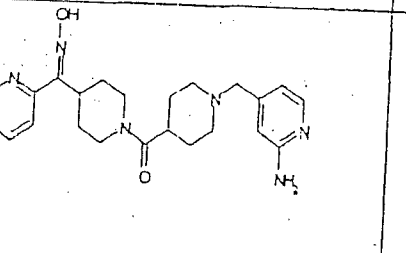
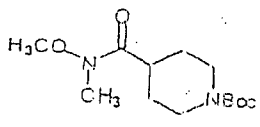
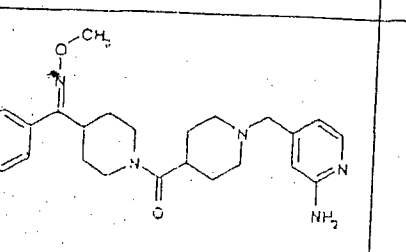
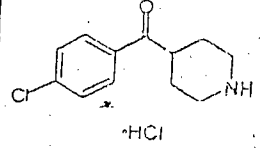
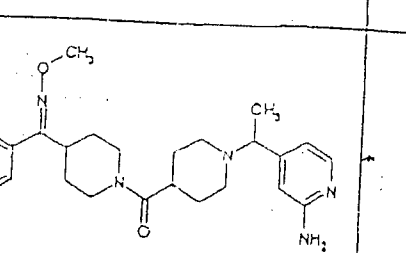
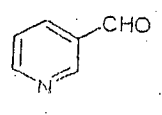
205		497.1	
206		517.1	
207		549.1	
208		599.1	
209		568.1	

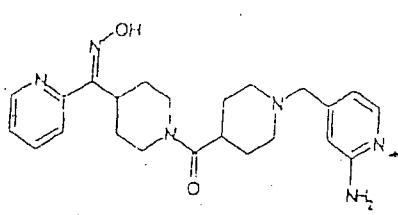
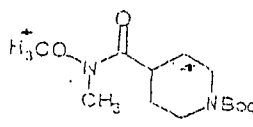
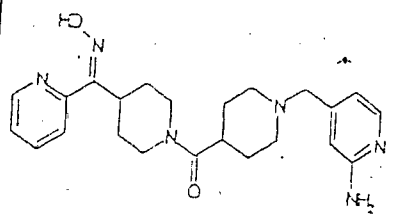
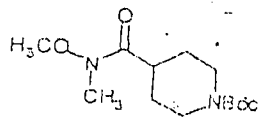
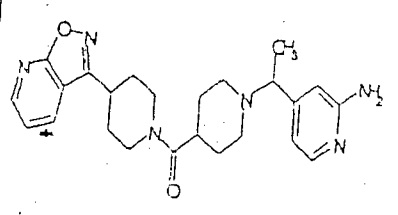
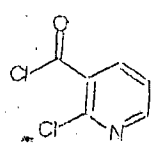
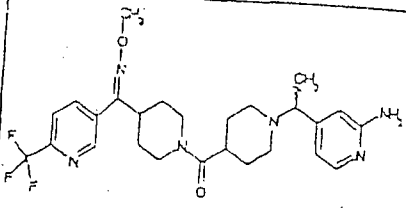
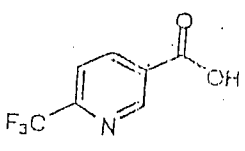
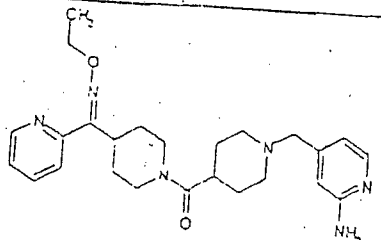
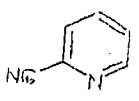
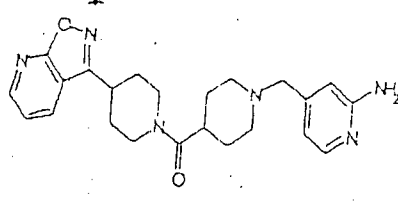
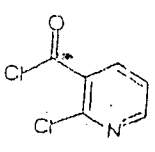
210		565.1	 ·HCl
211		483	 ·HCl
212		484.1	 ·HCl
213		583.1	 ·HCl
214		552.1	 ·HCl
215		471	 ·HCl

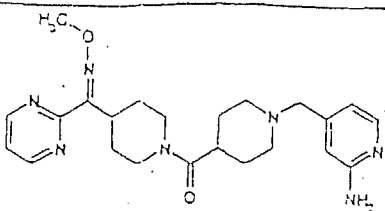
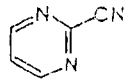
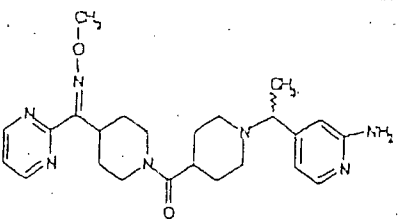
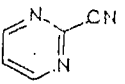
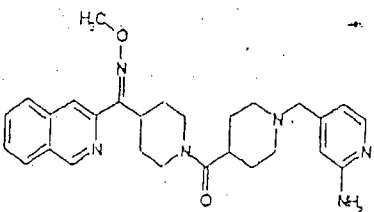
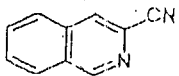
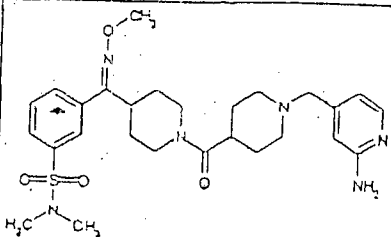
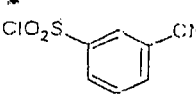
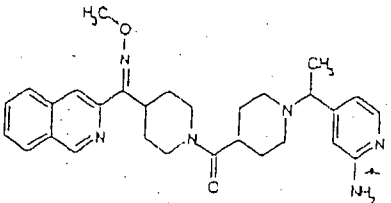
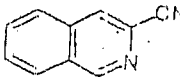
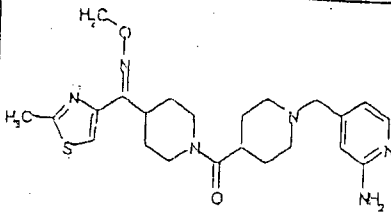
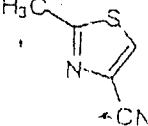
216		512	 ·HCl
217		512	
218		504	
219		454	
220		470	
221		456	 ·HCl

222		456	
223		495	
224		470	
225		470	
226		504	
227		484	

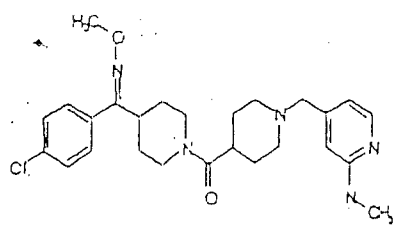
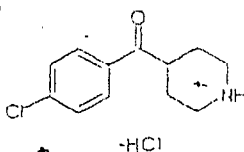
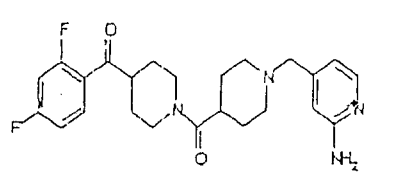
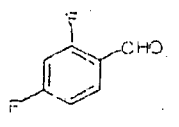
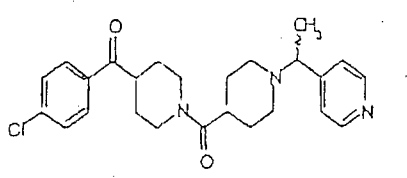
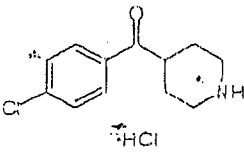
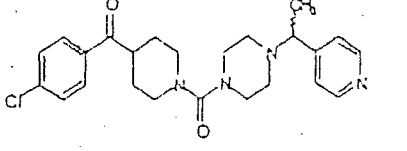
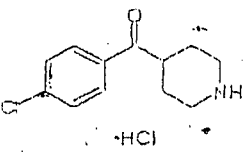
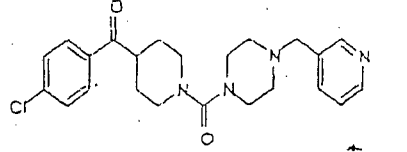
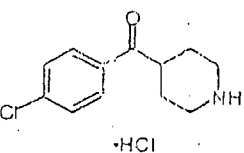
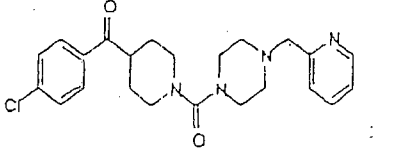
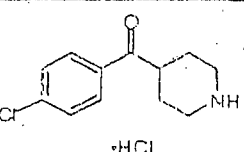
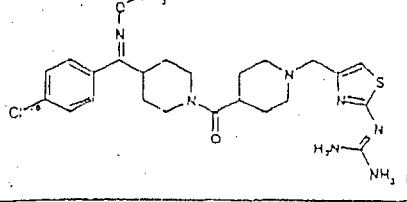
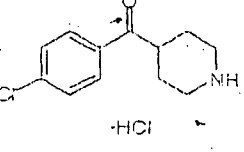
228		472	
229		486	
230		572	
231		505	
232		452	
233		518	

234		450	
235		442	
236		423	
237		423	
238		435	
239		451	

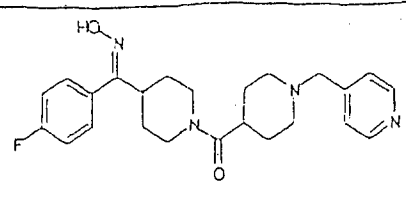
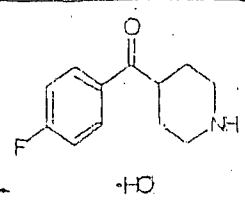
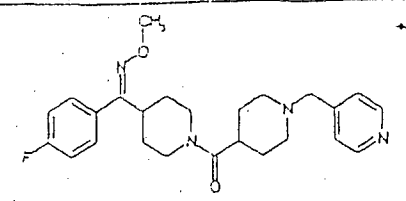
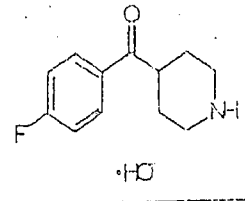
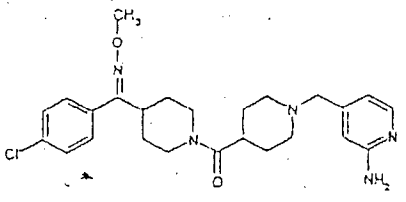
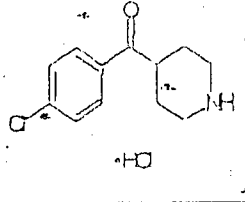
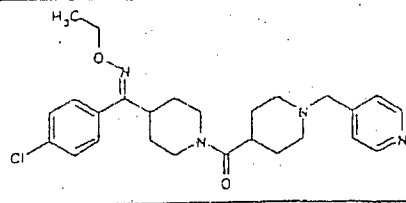
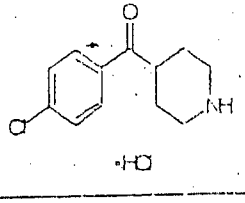
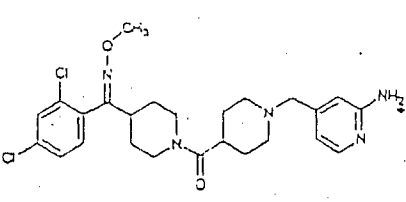
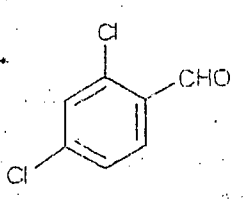
240		423	
241		423	
244		435	
245		519	
246		451	
247		421	

248		438	
249		452	
250		487	
251		543	
252		501	
253		457	

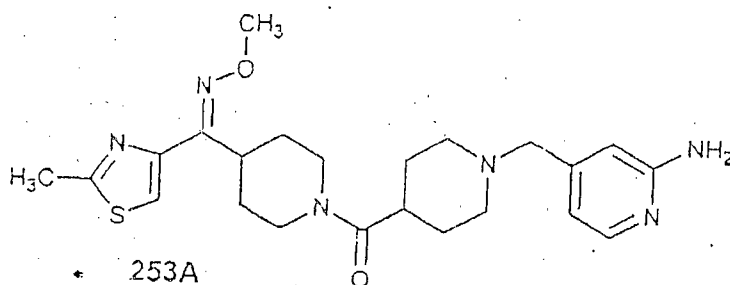
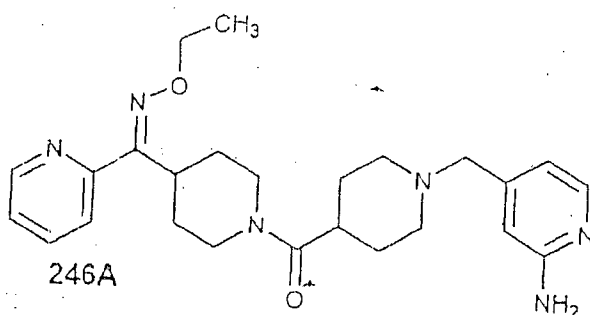
254		471	
255		465	
256		465	
257		422	
258		406	
259		455	

260		484	
261		443	
262		440	
263		441	
264		427	
265		427	
266		518	

267		490	
268		455	
269		439	
270		407	
271		421	
272		407	
273		455	
275		425	

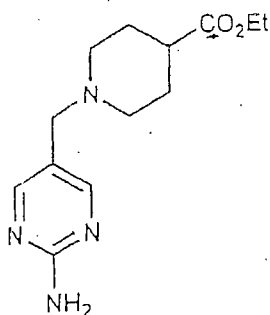
278		425	
279		439	
280		470	
281		469	
282		504	

Los isómeros 246A y 253A, siguientes, pueden separarse a partir de 246 y 253, respectivamente, tal como se indica anteriormente, mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.



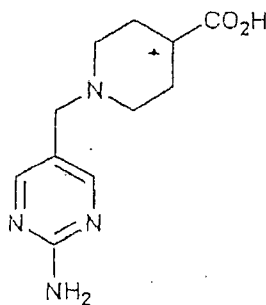
Ejemplo 28

Etapas 1



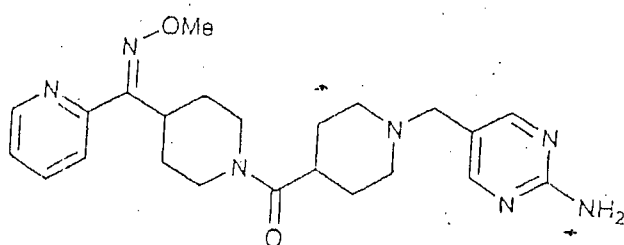
A una solución de 1,00 g (8,13 mmol) de aldehído de pirimidina a 67 (Etapa 2 del Ejemplo 13) en 40 ml de CH_2Cl_2 se le agregó 1,36 mL (10,58 mmol) de isonipecotato de etilo y 2 gotas de ácido acético. La mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se agregaron 2,58 g (12,17 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 h a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH acuoso (se ajustó el pH a 11) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica y se concentró y el residuo se cromatografió por evaporación (4-8% ca. 3N NH_3 en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para producir 1,55 g (5,87 mmol; 72%) de amina 285 en forma de un sólido amarillento.

Etapa 2



286

A una solución de 3,83 g (14,51 mmol) del éster 285 en 60 ml de una mezcla de 3:1:1 de THF - MeOH - H_2O se le agregó 1,22 g (29,02 mmol) de monohidrato de LiOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, y el residuo se secó bajo alto vacío para producir 3,84 g de la sal de litio de ácido crudo 286 en forma de un sólido amarillo. El material debe ser usado directamente o podría purificarse haciéndolo pasar a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con ca. NH_3 3N en MeOH.

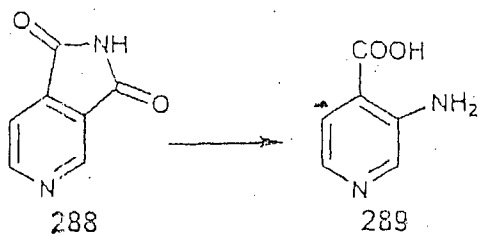
Etapa 3

287

A una mezcla de 3,32 g (14,05 mmol) del ácido 286 y 4,07 (14,05 mmol) de diclorhidrato de 4-[(E)-(metoxiimino)-2-piridinilmetil]piperidina (ver Compuesto 447 siguiente) en 40 mL de DMF se le agregaron 8,94 mL (70,25 mmol) de 4-etilmorfolina y 14,0 mL (23,52 mmol) de una solución al 50% en peso de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico en acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 4,5 h a 50°C seguido de 14 h a temperatura ambiente. La concentración de la mezcla fue seguida de exposición bajo alto vacío durante 24 h para eliminar el DMF remanente. El residuo se dividió entre NaOH acuoso y CH₂Cl₂, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró, y el residuo se cromatografió por evaporación (5-15% ca. NH₃ 3N en MeOH/CH₂Cl₂) para producir 4,60 g (10,51 mmol; 75%) de la amida 287 en forma de una espuma de color tostado claro EM 438 (M+1).

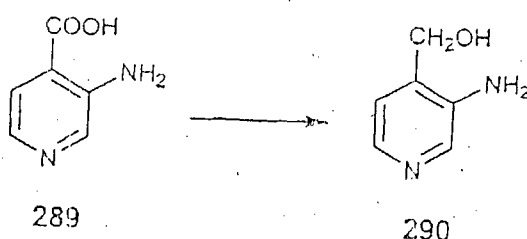
Ejemplo 29Etapa 1

Referencia: *J. Heterocyclic Chem.*, 1996, 3, 252.



Se disolvió 3,4-piridina-dicarboximida 288 (10,0 g; 67,5 mmoles) en 162 g de NaOH acuoso al 10% y la solución se enfrió hasta una temperatura interna de 7°C en un baño de hielo-sal. Se agregó por goteo bromo (3,6 ml; 70 mmoles). Después de la adición se calentó la solución durante 45 minutos a una temperatura del baño de 80-85°C. Luego se enfrió la solución de color amarilla hasta la temperatura interna de 37°C, y luego se agregaron por goteo 17 ml de ácido acético glacial a un pH de 5,5. La mezcla resultante se guardó durante la noche en un refrigerador. El sólido formado se filtró y se lavó con 5 ml de agua y 5 ml de metanol. La reacción proporcionó 6,35 g del producto 289 que funde a 280-285°C (descomp.).

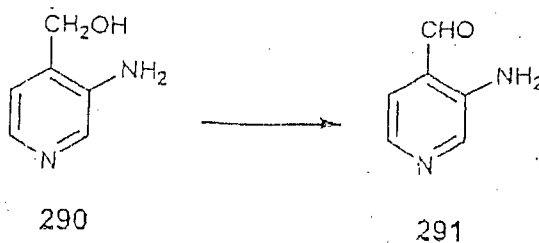
Etapa 2



El compuesto sólido 289 (9,5 g.; 69 mmoles) se agregó cuidadosamente en tres alícuotas a una suspensión de hidruro de litio aluminio (9,5 g.; 250 mmoles) en 200 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla caliente resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después de enfriar en un baño de hielo, la reacción se apagó con adición por goteo secuencial muy cuidadosa de 10 ml de agua, seguido de 10 ml de NaOH acuoso al 15%, y luego de 30 ml de agua. El sólido resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó varias veces con THF. El aceite obtenido después de la evaporación del solvente, se

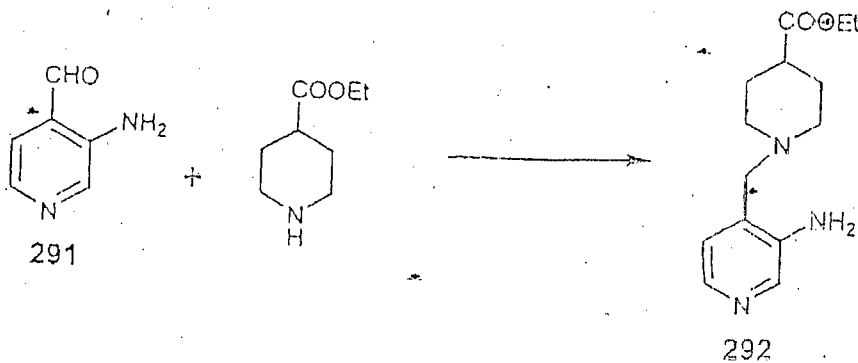
solidificó por reposo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice usando 5% MeOH (NH₃)/EtOAc como eluyente obteniéndose 6,21 (72%) del Compuesto 290. LC-MS: m/z = 125 (M+1).

Etapas 3



Se agregó dióxido de manganeso (29 g, 334 mmoles), en una porción, a temperatura ambiente, a una suspensión de 3-amino-4-hidroximetil piridina 290 (5,0 g; 40,3 mmol), en 500 ml de cloroformo con buena agitación. Después de dos días, el sólido se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con cloroformo. La remoción del solvente usando una presión reducida proporcionó 4,2 gramos (85%) del Compuesto 291 en forma de un sólido de color amarillo.

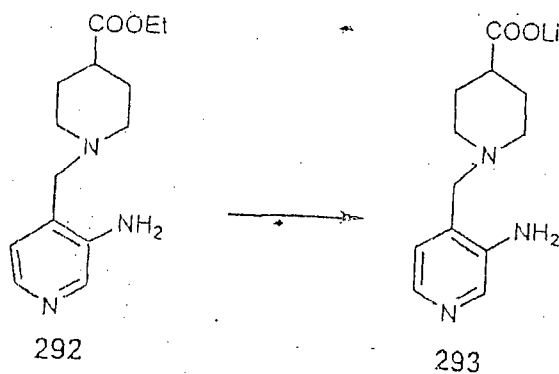
Etapas 4



Una solución de diclorometano seco (400 ml) de isonipecotato de etilo (12,5 gr; 79,5 mmoles) y 3-amino-piridina 4-carboxialdehído 291 (3,33 gr; 27,3

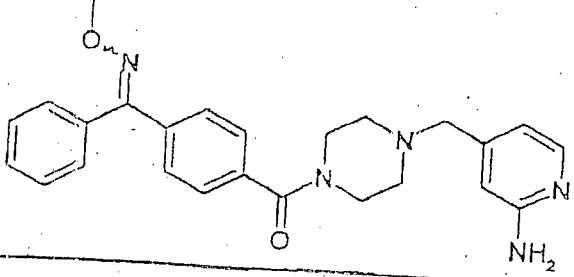
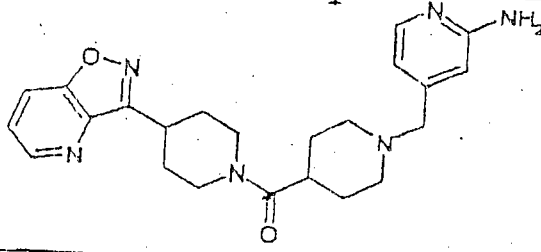
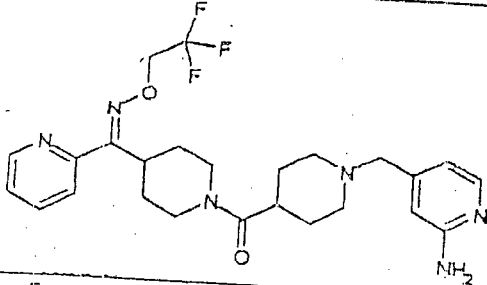
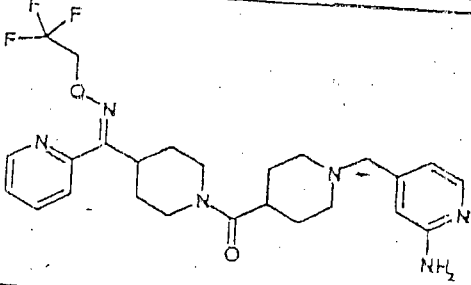
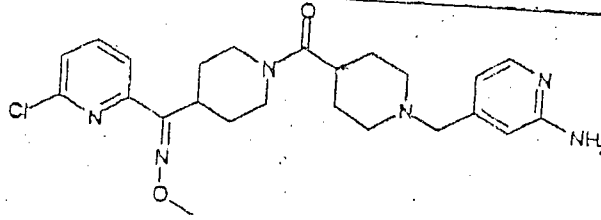
mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se le agregaron 60 gramos de tamices moleculares de 3Å activados. La mezcla se agitó durante 90 minutos adicionales, y luego se le agregaron 20 gramos (96,4 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante 3 días, el sólido se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano. La solución se agitó durante 15 minutos con 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego se separó de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó dos veces más con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y luego con salmuera, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación del solvente, se purificó el aceite resultante por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexanos:MeOH(NH₃) como eluyente. El procedimiento proporcionó 6,8 g (94%) del Compuesto 292. FAB-EM: m/z = 264 (M+1).

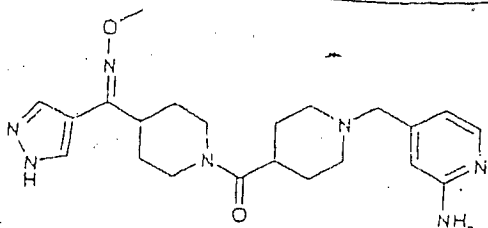
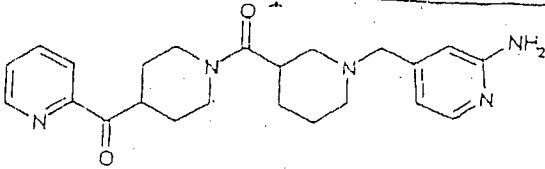
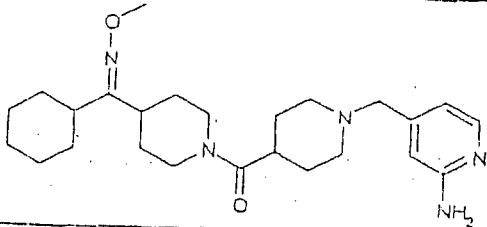
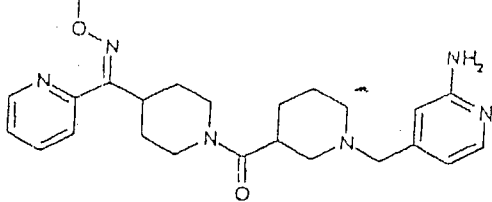
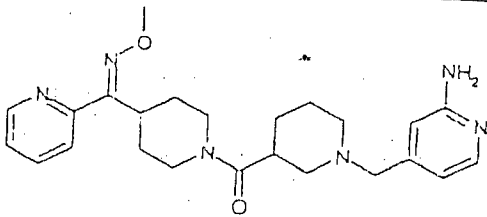
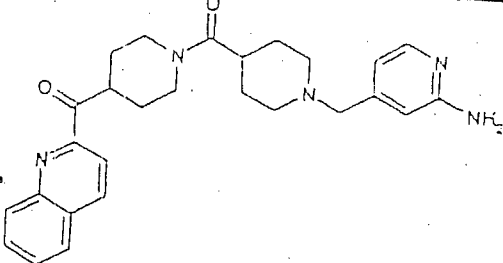
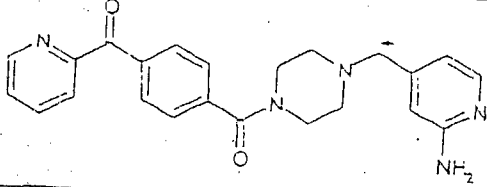
Etapas 5

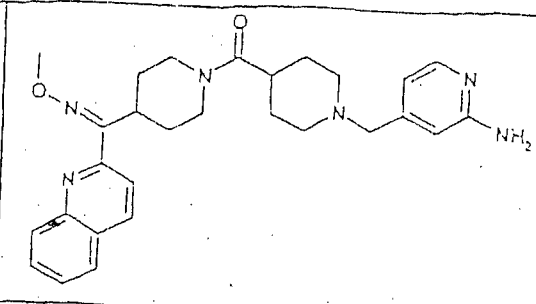
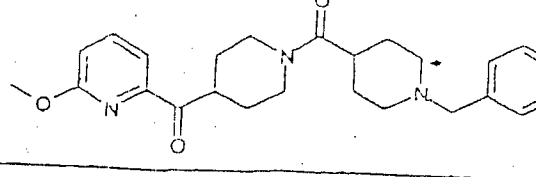
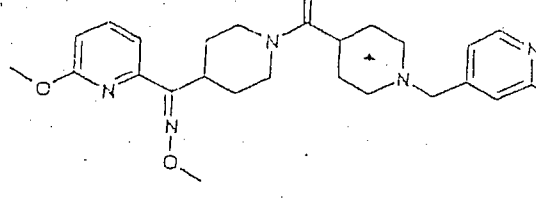
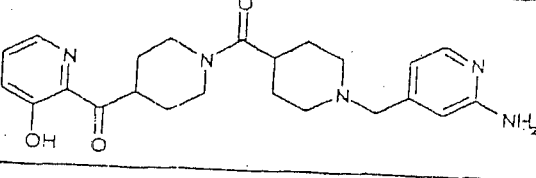
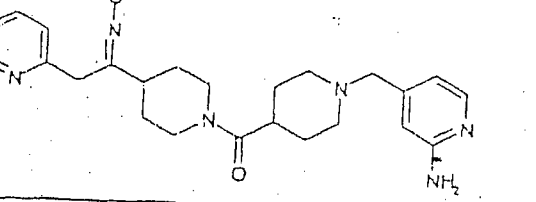
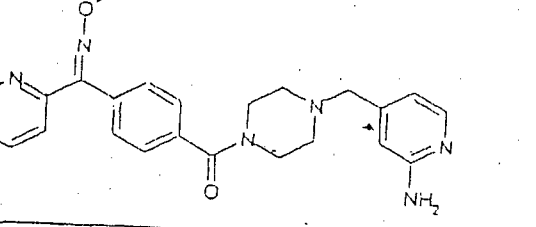
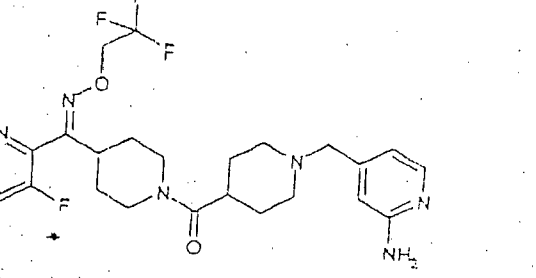


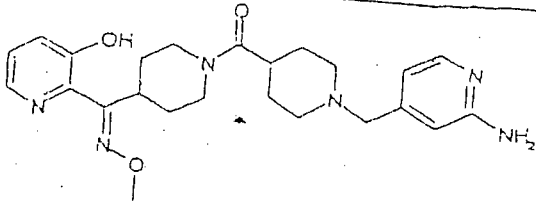
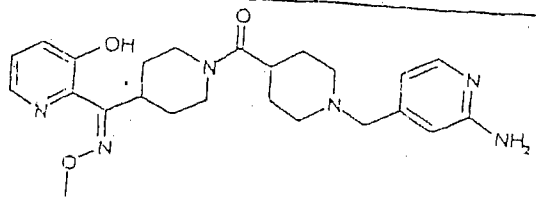
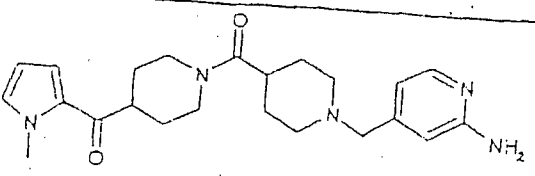
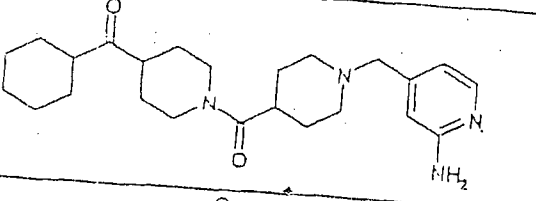
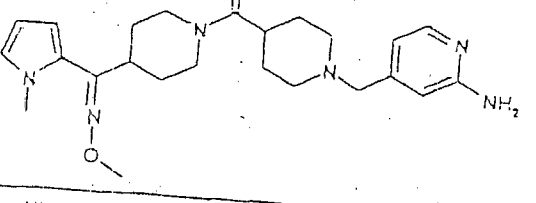
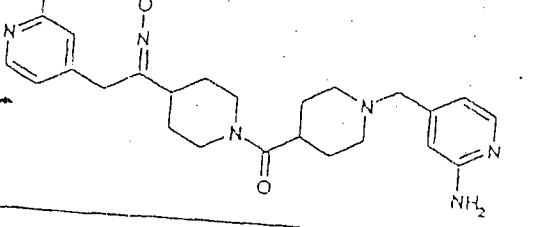
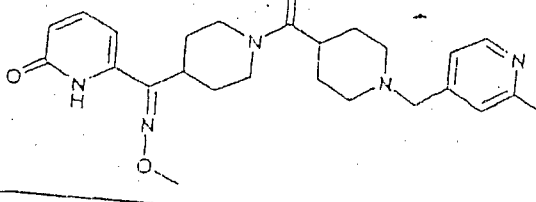
Se agitó 1-[(3-amino-4-piridinil)metil]-4-piperidinacarboxilato de etilo 292 (4,75 gr; 18,04 mmoles) durante 24 horas a temperatura ambiente con 1,51 g (36 mmoles) de monohidrato de hidróxido de litio en 75 ml de metanol. La remoción del solvente usando presión reducida proporcionó el Compuesto 293 en forma de un sólido blanco.

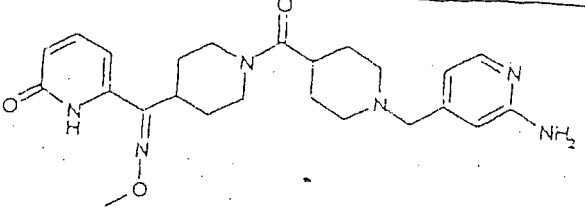
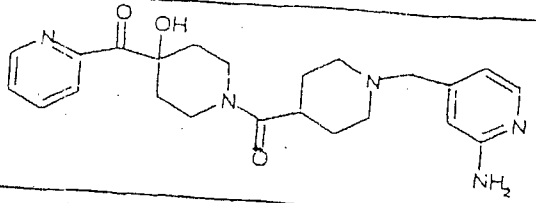
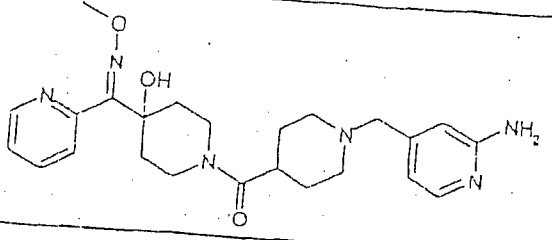
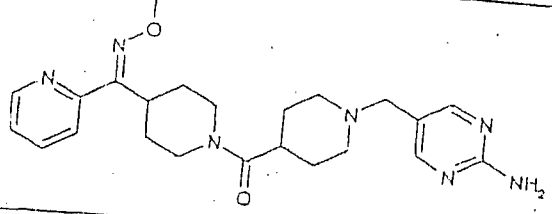
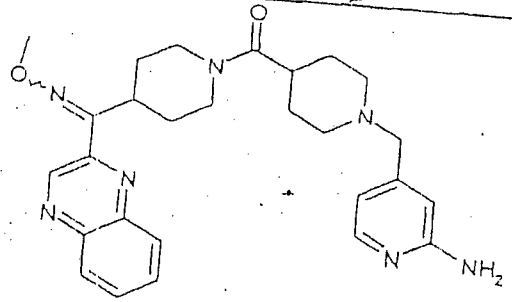
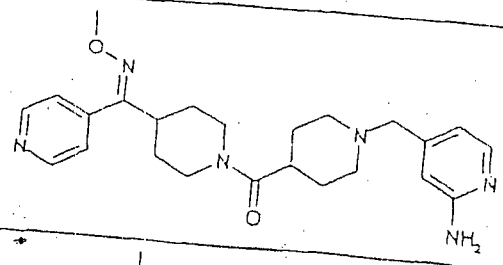
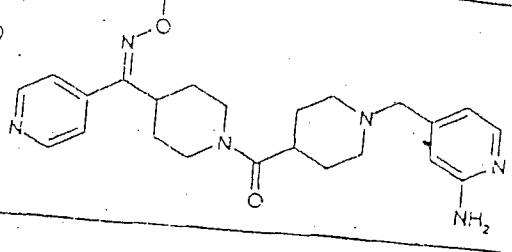
*TABLA 2

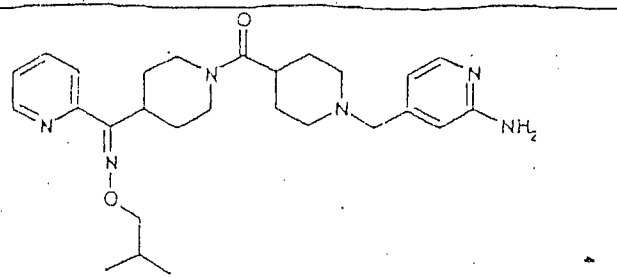
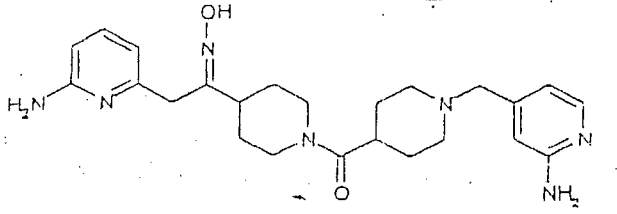
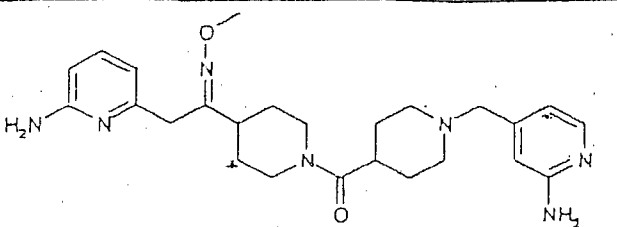
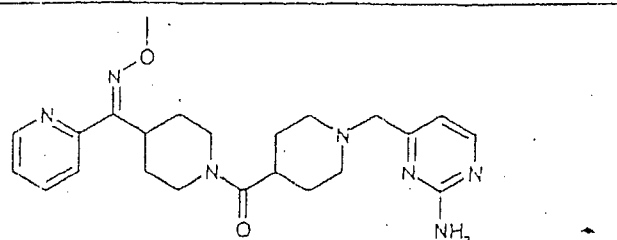
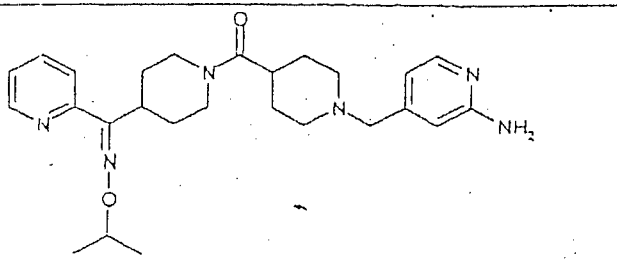
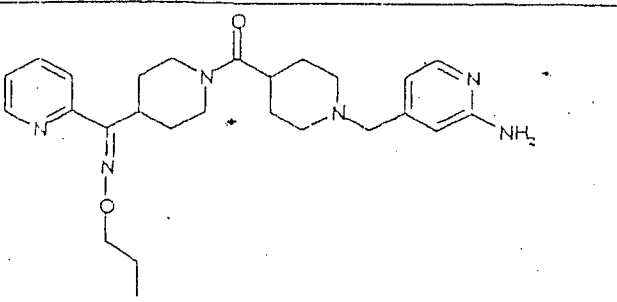
Compuesto	TABLA 2 ESTRUCTURA	EM(M+1)
302		430
303		421
304		505
305		505
306		471

307		425
308		408
309		442
310		437
311		437
312		458
313		402

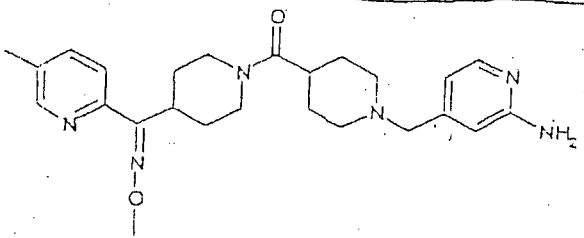
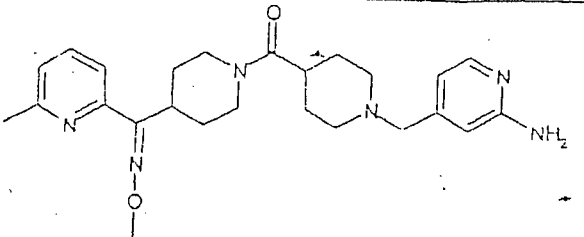
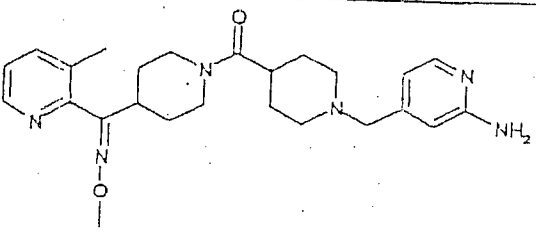
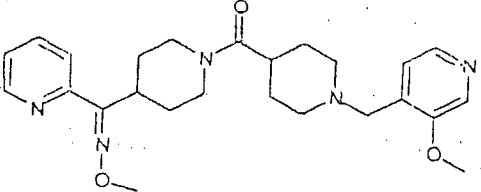
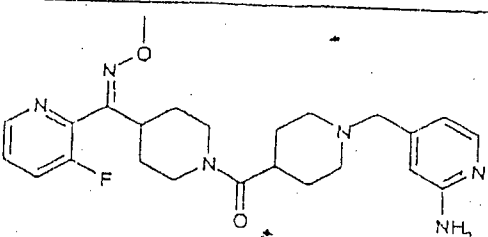
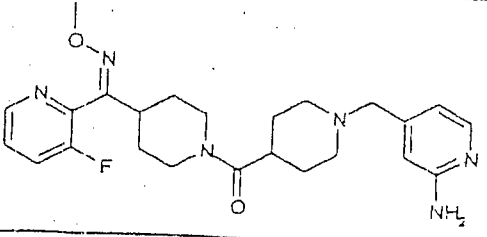
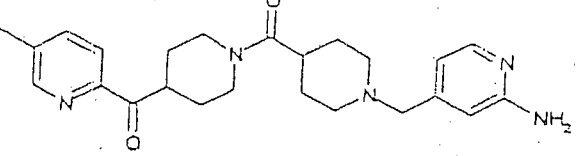
314		437
315		438
316		467
317		424
318		451
319		430
320		523

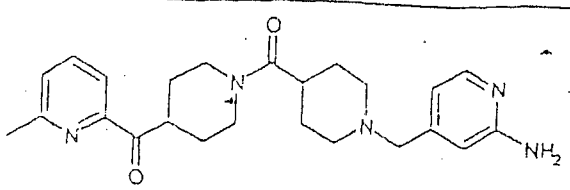
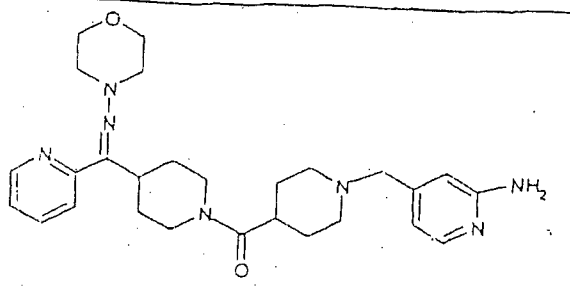
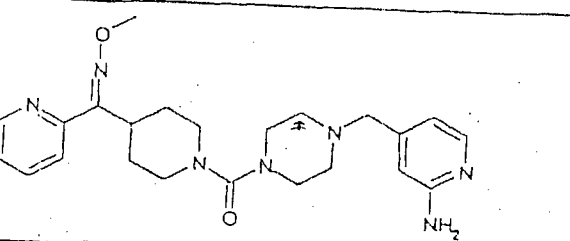
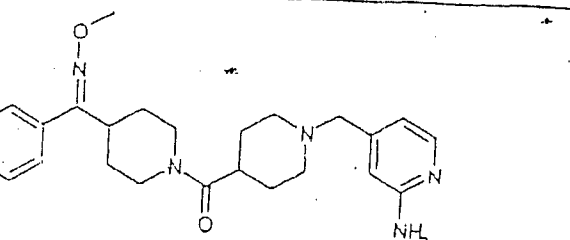
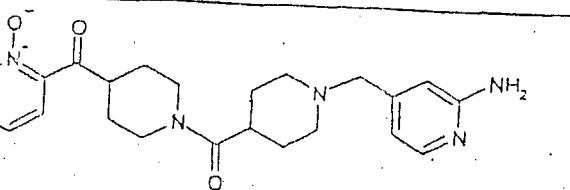
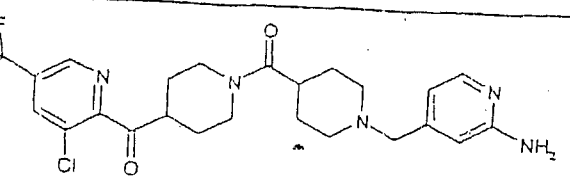
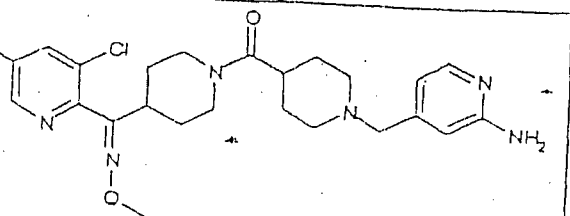
321		453
322		453
323		410
324		413
325		439
326		466
327		453

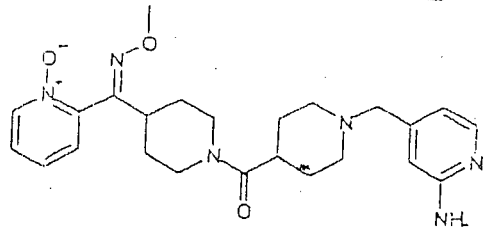
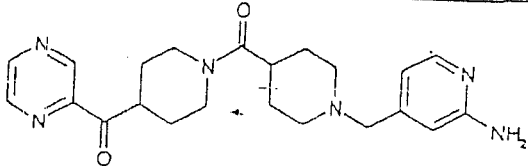
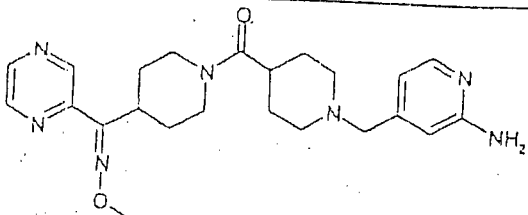
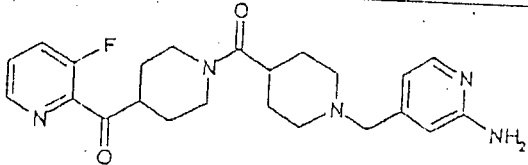
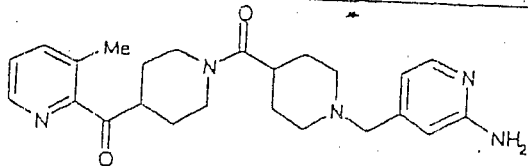
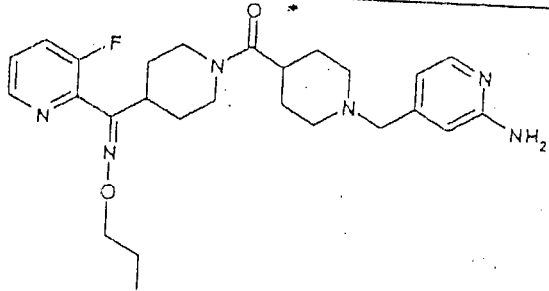
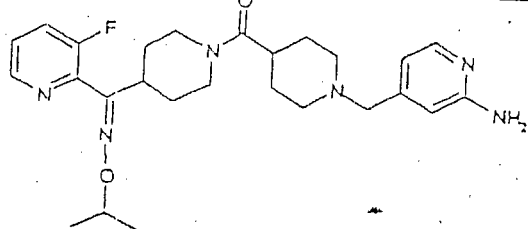
328		453
329		424
330		453
331		438
332		468
333		437
334		437

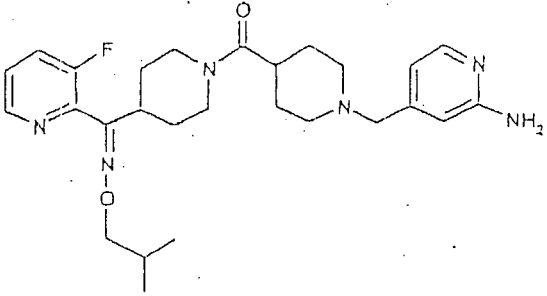
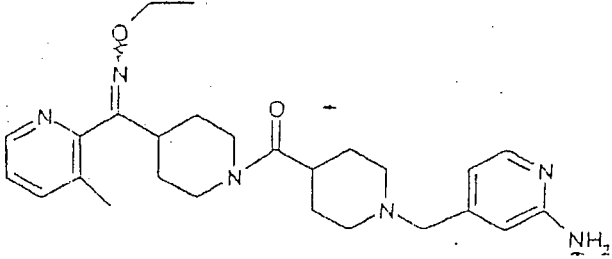
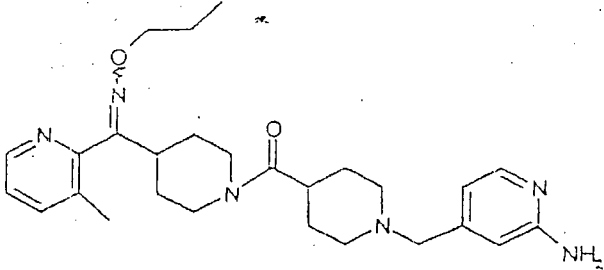
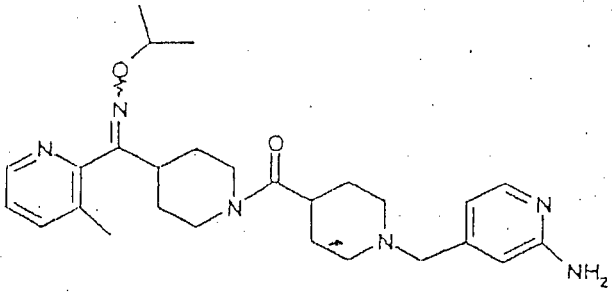
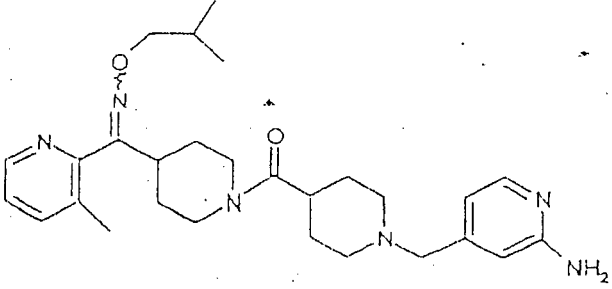
335		479
336		452
337		466
338		438
339		465
340		465

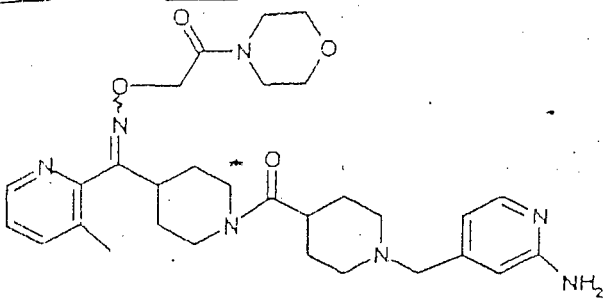
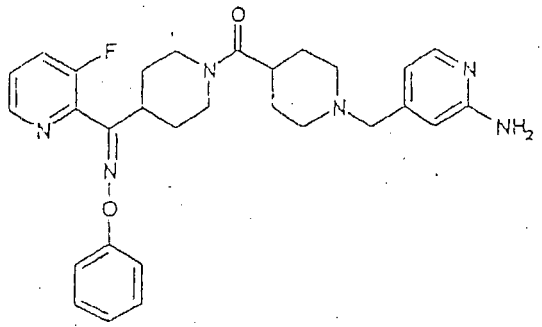
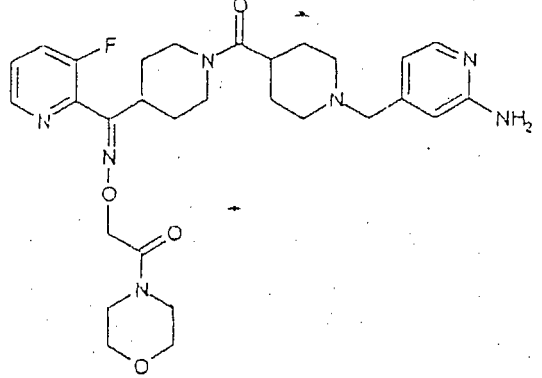
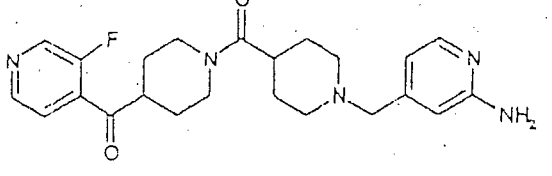
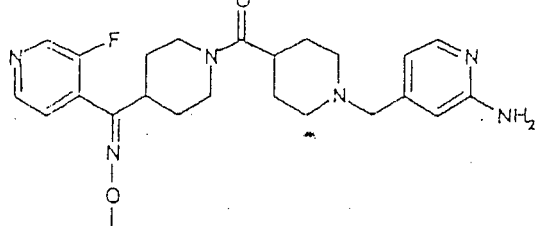
341		513
342		452
343		550
344		499
345		451

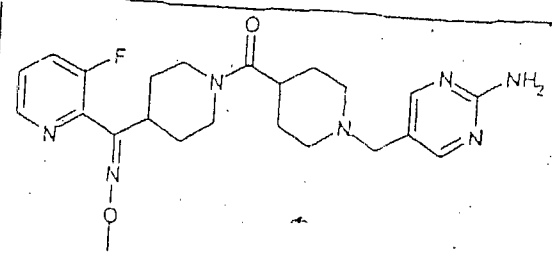
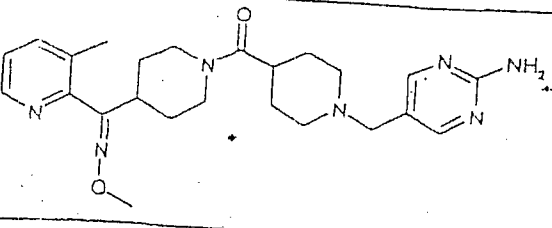
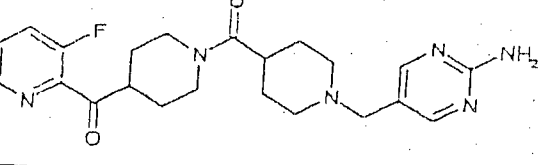
346		451
347		451
348		451
349		452
350		455
351		455
352		422

353		422
354		492
355		433
356		437
357		424
358		510
359		539

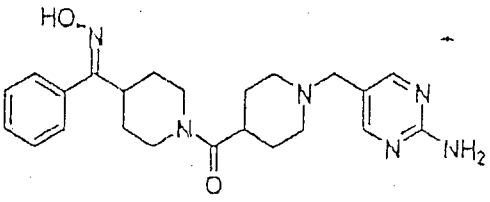
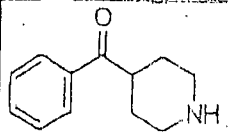
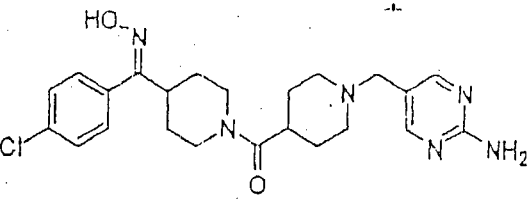
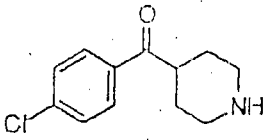
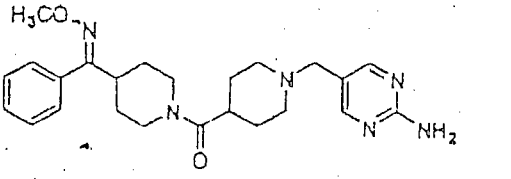
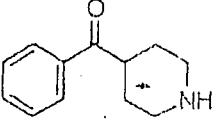
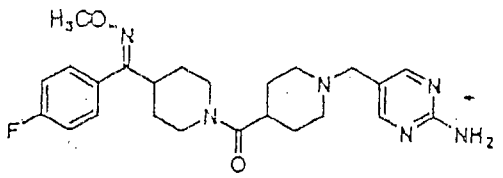
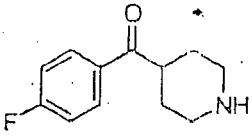
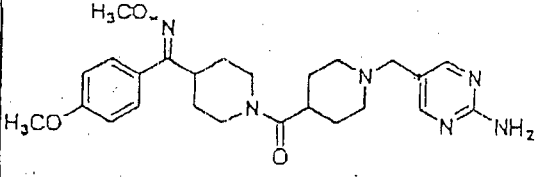
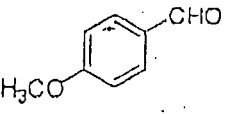
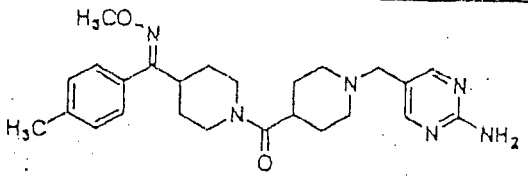
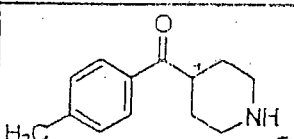
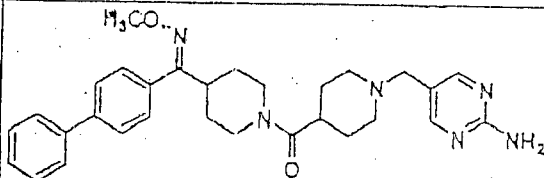
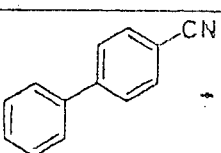
360		453
361		409
362		438
363		426
364		422
365		483
366		483

367		497
368		465
369		479
370		479
371		493

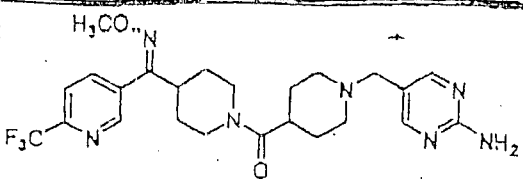
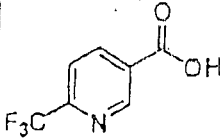
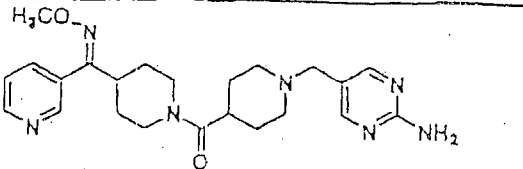
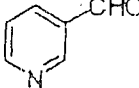
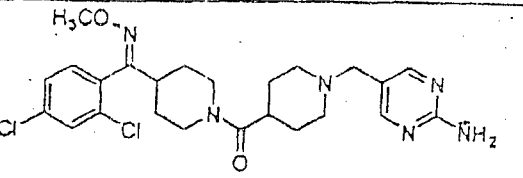
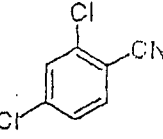
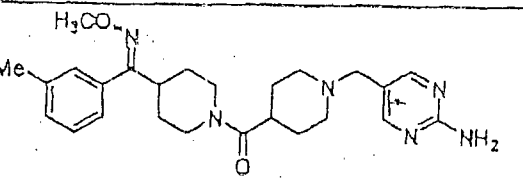
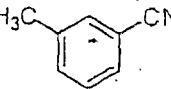
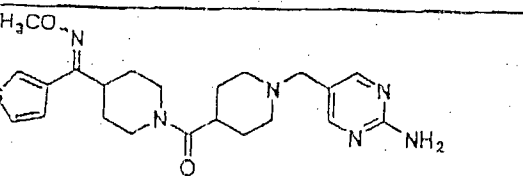
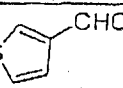
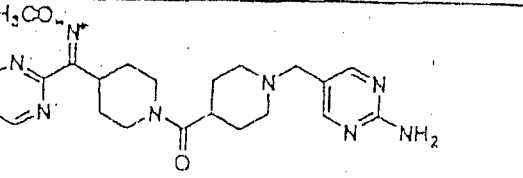
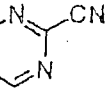
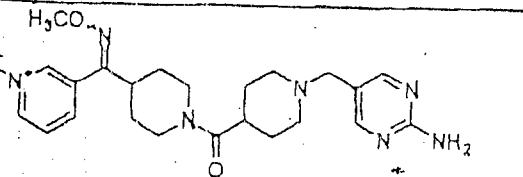
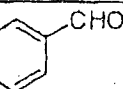
372		564
373		517
374		568
375		426
376		455

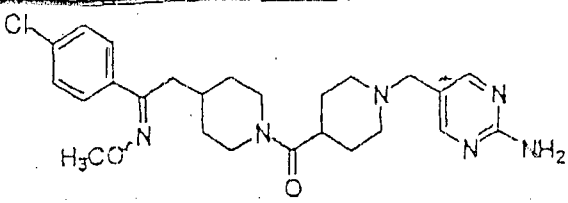
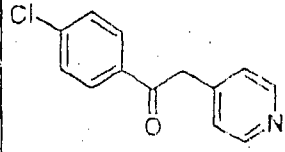
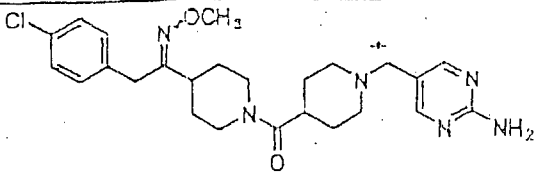
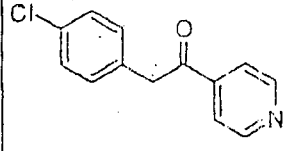
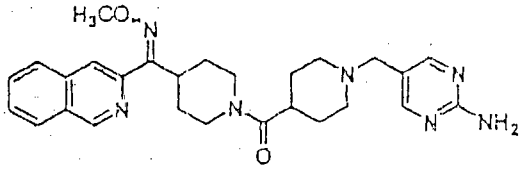
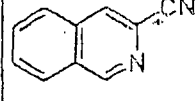
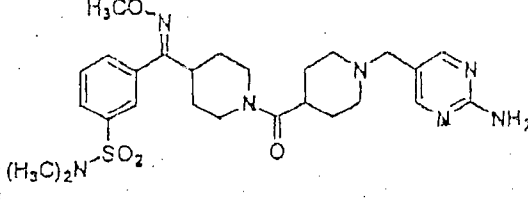
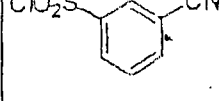
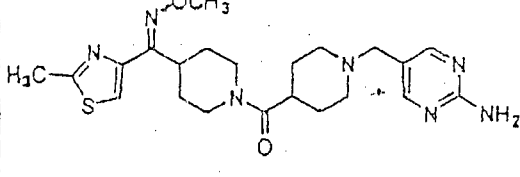
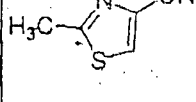
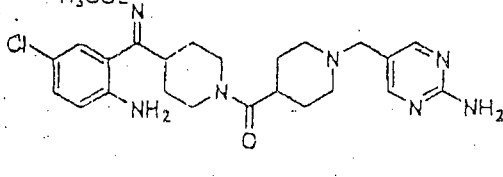
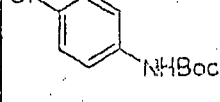
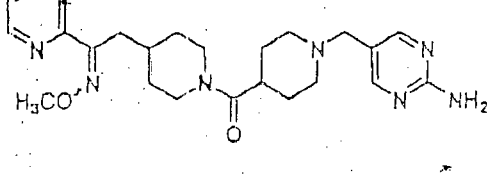
377		456
378		452
379		427

Si se siguieran procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores, podrían obtenerse los compuestos en la columna de "Estructuras" de la Tabla 3 usando el material de partida enumerado en la Tabla 3. Cada compuesto de la Tabla 3 es una mezcla de isómeros de oxima, representados por el enlace  en que el nitrógeno de la oxima y la porción OH o OCH₃. En la Tabla 3 "COMP" representa "Compuestos".

Comp.	Estructura	Material de Partida
380		 ·HCl
381		 ·HCl
382		 ·HCl
383		 ·HCl
384		
385		 ·HCl
386		

Comp.	Estructura	Material de Partida
387		
388		
389		
390		
391		
392		
393		

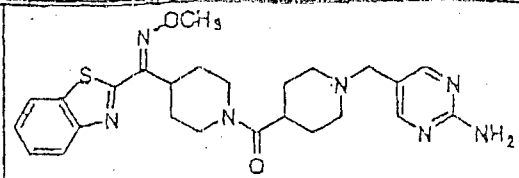
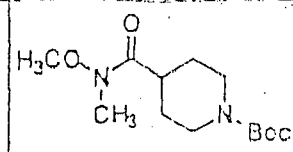
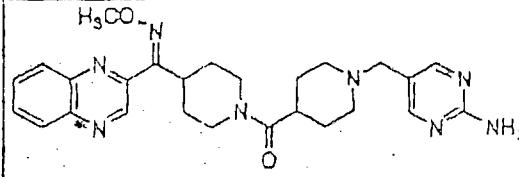
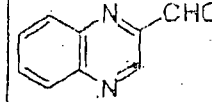
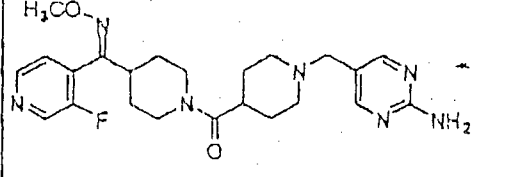
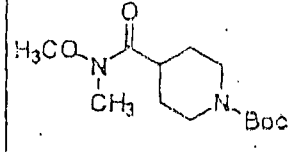
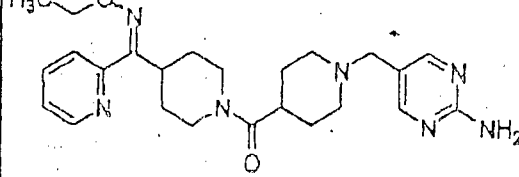
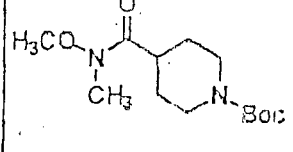
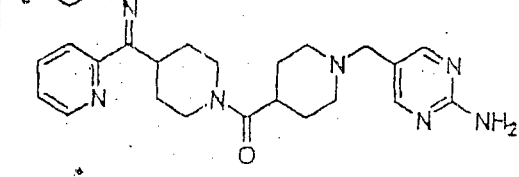
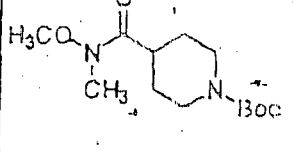
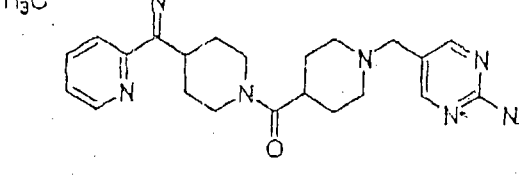
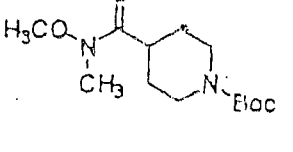
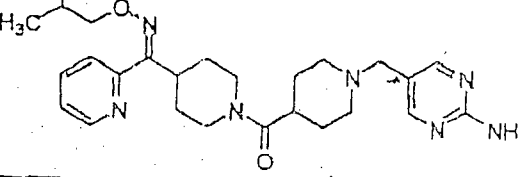
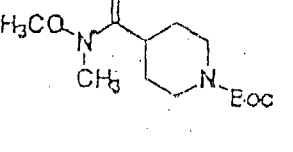
Comp.	Estructura	Material de Partida
384		
395		
396		
397		
398		
399		
400		

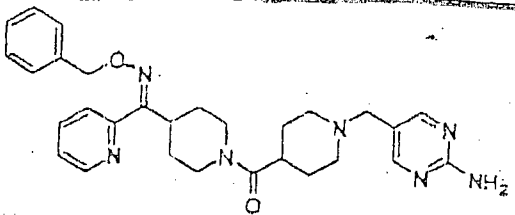
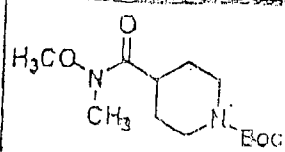
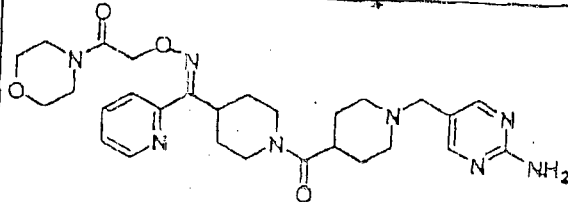
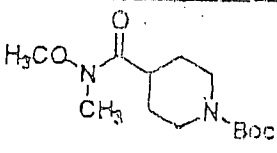
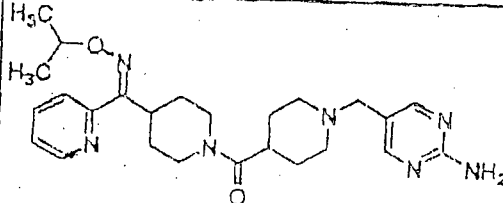
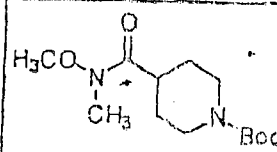
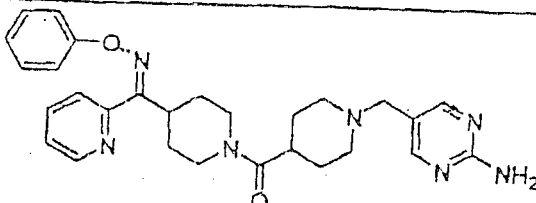
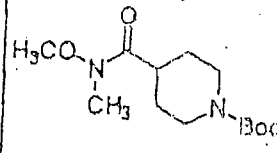
Comp.	Estructura	Material de Partida
401		
402		
403		
404		
405		
406		
407		

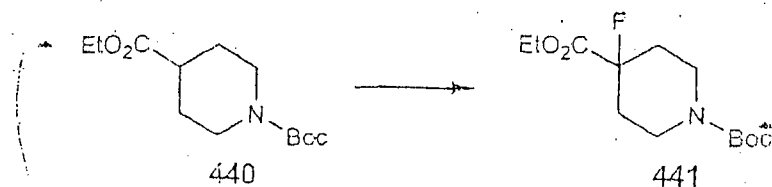
Comp.	Estructura	Material de Partida
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		

Comp.	Estructura	Material de Partida
415		
418		
417		
418		
419		
420		
421		

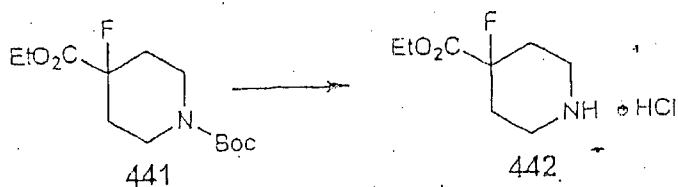
Comp.	Estructura	Material de Partida
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		

Comp.	Estructura	Material de Partida
429		
430		
431		
432		
433		
434		
435		

Comp.	Estructura	Material de Partida
435		
437		
438		
439		

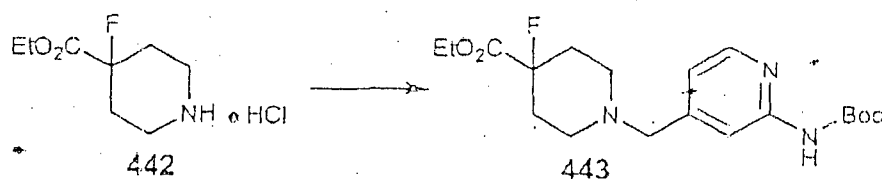
Ejemplo 31Etapa 1

A una solución de LDA (233 mL, 2,0 en THF/heptano/etilbenceno, 0,466 mol) en THF (300 mL) a 0°C se le agregó por goteo en 1,0 horas una solución del compuesto 440 (100 g, 0,389 mol) en THF (~400 mL). La solución de color naranja se agitó a 0°C durante 30 min, y luego fue transferida mediante una cánula a una solución pre-enfriado (0°C) de N-fluorbencenosulfonimida (153 g, 0,485 mol) en THF seco (~600 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Se redujo el volumen total del solvente hasta aproximadamente un tercio, y se agregó EtOAc (-1L). La solución se lavó sucesivamente con agua, con HCl 0,1 N acuoso, con NaHCO₃, y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un líquido crudo. La separación por cromatografía evaporativa (6:1 hexanos-EtOAc) proporcionó el compuesto 441 (93.5 g, 87%).

Etapa 2

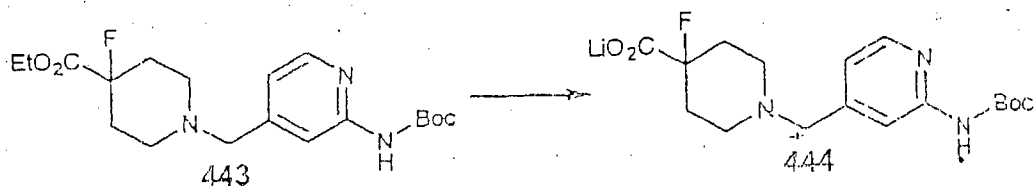
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, se convirtió el compuesto 441 al compuesto 442.

Etapa 3



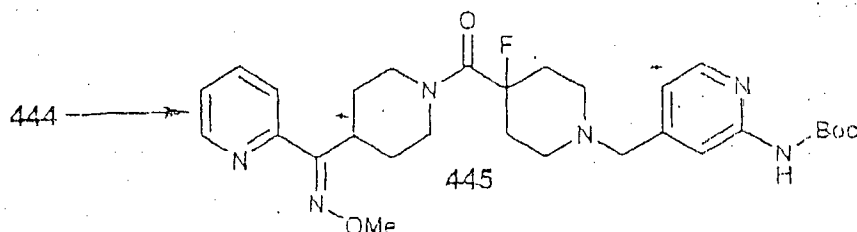
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, se convirtió el compuesto 442 al compuesto 443.

Etapa 4



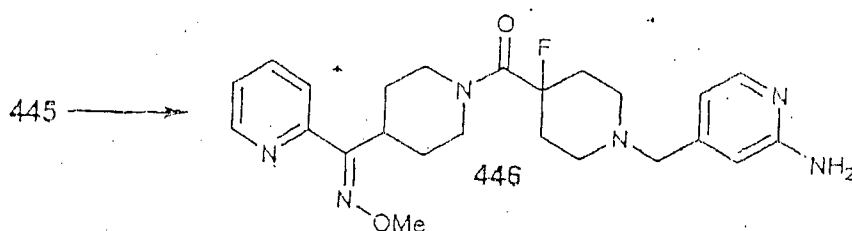
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, se convirtió el compuesto 443 al compuesto 444.

Etapa 5



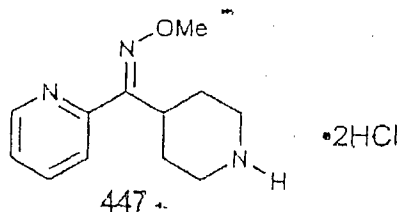
De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, se convirtió el compuesto 5 al compuesto 445.

Etapa 6

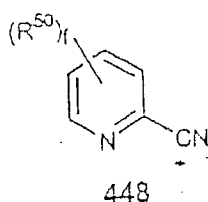


De manera similar a lo descrito en el Ejemplo 6, Etapa 6, se convirtió el compuesto 445 al compuesto 446.

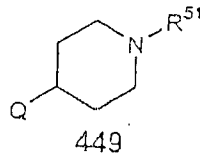
En los ejemplos precedentes, el compuesto diclorhidrato de 4-[(E)-(metoxiimino)-2-piridinilmetil]piperidina:



puede usarse para preparar los compuestos de esta invención, ver por ejemplo los ejemplos 6 y 28. Preferiblemente se prepara el compuesto 447 a partir de un compuesto que tiene la fórmula:



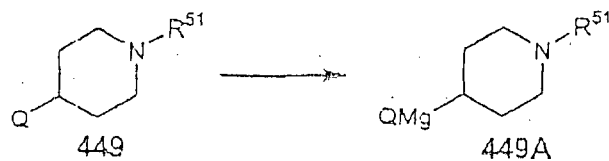
y a partir de un compuesto de fórmula 449:



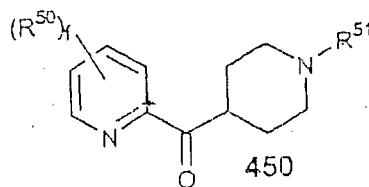
R^{50} es un grupo alquilo y arilo, f es 0 a 4, R^{51} es un grupo alquilo, y Q es un grupo halo, donde dichos grupos alquilo, arilo y halo son tal como se han definido anteriormente.

Puede prepararse el compuesto 447 a partir de 448 y 449 mediante:

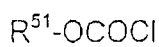
(a) convertir el compuesto de la fórmula 449 a su forma Grignard (449A):



(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 448 con el compuesto de la fórmula 449A para obtener un compuesto de fórmula 450:

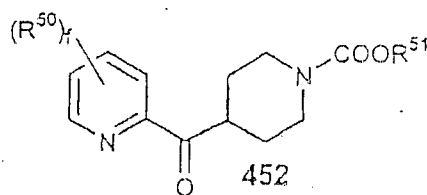


(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 450 con un cloroformiato de alquilo apropiado de la fórmula 451

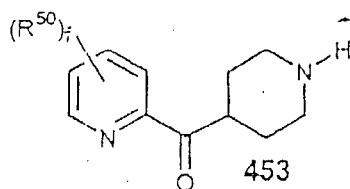


451

para obtener un compuesto de fórmula 452:

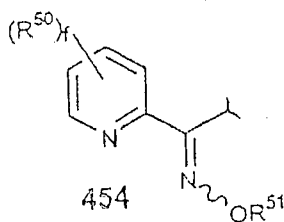


(d) formar la sal (fórmula 453):



• sal ácida

(e) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 453 con una alcoxiamina (NH_2OR^{51}) o con su clorhidrato para formar una oxima de la fórmula 454:

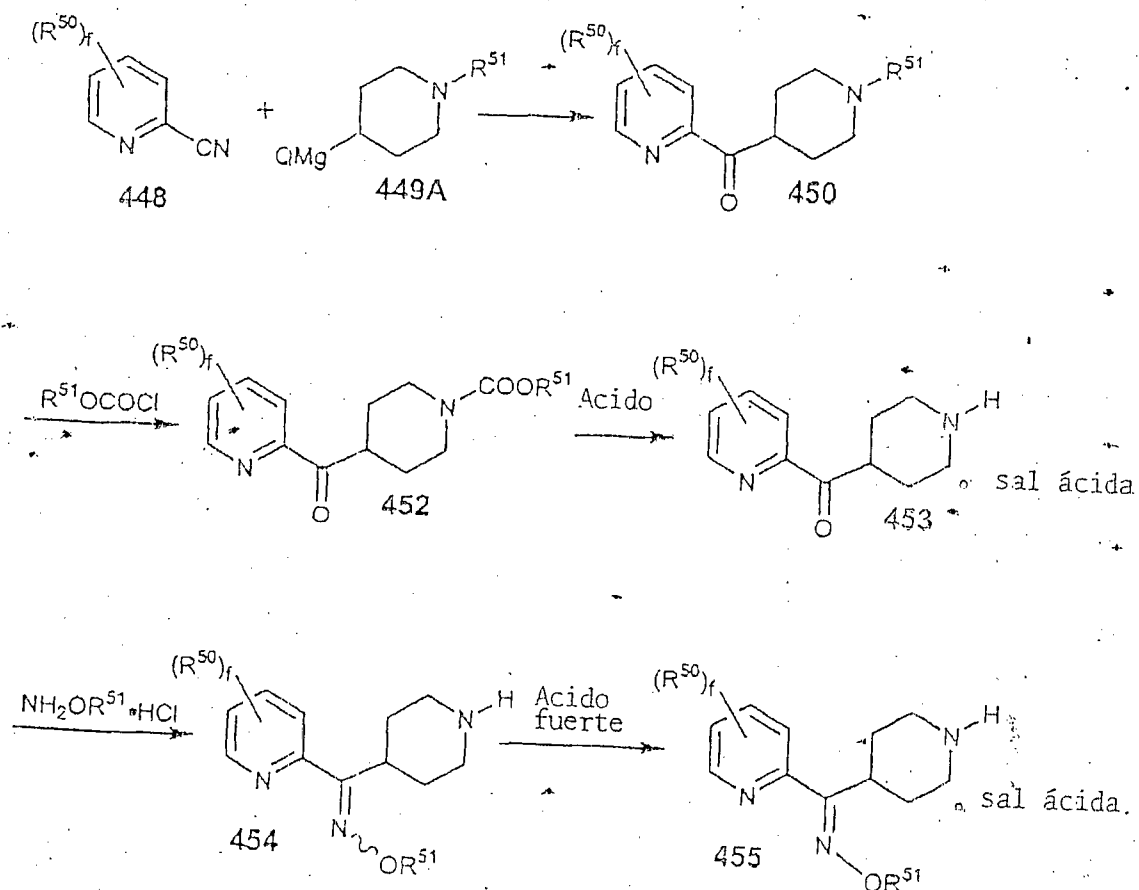


y

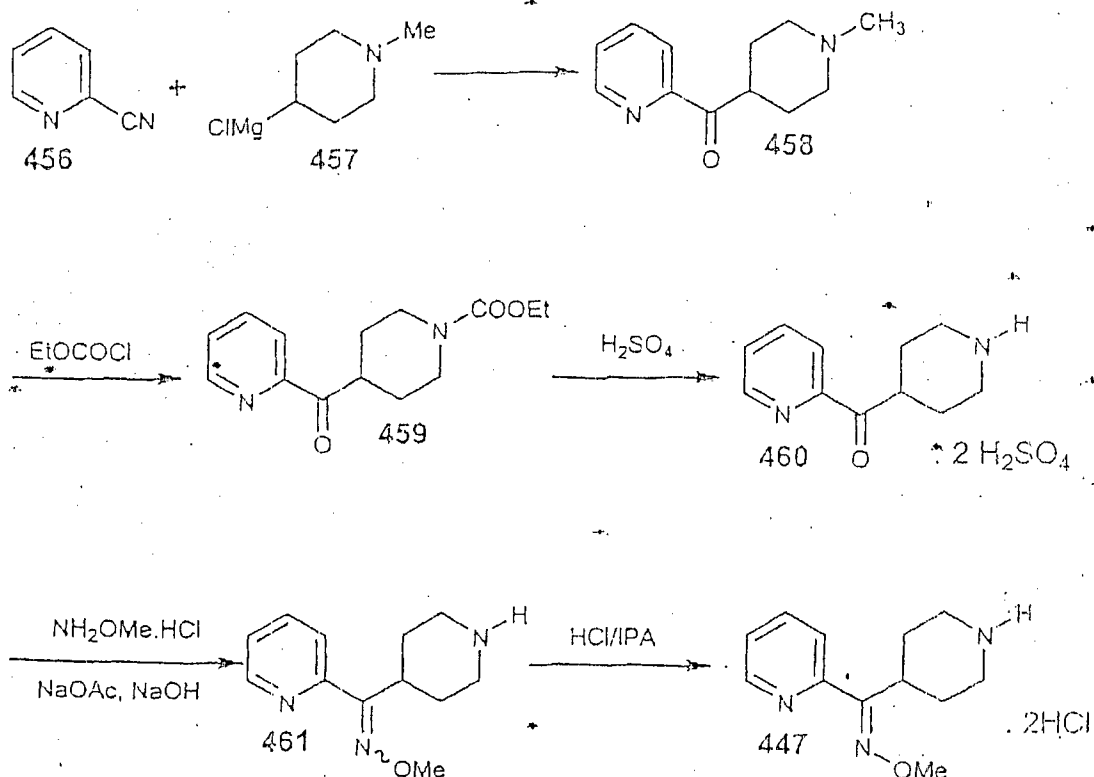
(f) isomerizar el compuesto de fórmula 454 por tratamiento con un ácido fuerte y convertir simultáneamente la sal ácida deseada de la fórmula 454 con un isómero E enriquecido donde predomina el isómero E sobre el isómero Z

en por lo menos una relación de 90:10. Cuando $f=0$, R^{51} es metilo, y el ácido usado para la isomerización es HCl en el compuesto de la fórmula 454, el producto final es el compuesto de la fórmula 447.

Esta preparación puede representarse de la manera siguiente:



Si siguiendo los procedimientos anteriores puede prepararse el compuesto 447 de la manera siguiente:



(predominantemente isómero E)

La conversión del compuesto 461 a 447 prevee predominantemente el isómero E del compuesto 447 con una alta pureza estereoquímica y con alto rendimiento. La isomerización de una mezcla de los compuestos fenilo mediante catálisis ácida ha sido discutida por T. Zsuzsanna et al, Hung. Magy. Km. Foly., (74(3) (1968), 116-119.

El procedimiento anterior se inicia con el compuesto 449. En la etapa 1, se convierte una 4-halo-1-alkilpiperidina (o una 4-halo-1-arilpiperidina) a su análogo Grignard (449A) por reacción con magnesio. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de aproximadamente -10°C a reflujo. Generalmente, con un solvente hidrocarbonado tal como por ejemplo tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y similares, o una mezcla de hidrocarburos enumerados precedentemente con un éter, tales como por ejemplo un éter de

alquilo C_5-C_{12} , 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, diglima, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano y similares que son apropiados para esta reacción. La solución se enfría hasta alrededor de $-10^{\circ}C$ hasta aproximadamente $10^{\circ}C$, y luego se hace reaccionar con una 2-cianopiridina apropiada (448), durante aproximadamente 10-120 minutos. Son ejemplos de 2-cianopiridinas apropiadas, y a 2-cianopiridina, 4-metil-2-cianopiridina, 4-etil-2-cianopiridina, 4-fenil-2-cianopiridina, y similares. Se prefiere la 2-cianopiridina y la 4-metil-2-cianopiridina. El compuesto de Grignard se usa generalmente en aproximadamente 1-4 equivalentes molares con respecto al compuesto a la fórmula 448, preferiblemente en aproximadamente 1-3 equivalentes molares y típicamente en aproximadamente 1,5-2,5 equivalentes molares. El producto de la fórmula 450 puede aislarse mediante procedimientos bien conocidos en el arte tales como por ejemplo tratamiento con un ácido (por ejemplo HCl), preferiblemente en un solvente apropiado (por ejemplo tetrahydrofurano o acetato de etilo).

Luego puede hacerse reaccionar el producto de la fórmula 450 con un cloroformiato de alquilo en la etapa siguiente. Los cloroformiatos de alquilo apropiado son por ejemplo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de propilo, y similares, siendo los preferidos el cloroformiato de metilo o el cloroformiato de etilo. En general, es apropiado para esta reacción un solvente hidrocarbonado tal como por ejemplo tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y similares, o una mezcla de hidrocarburos enumerada precedentemente con un éter tal como por ejemplo un éter de alquilo C_5-C_{12} , 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, diglima, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano y similares. La reacción se llevó a cabo generalmente a aproximadamente $25-100^{\circ}C$, preferiblemente aproximadamente $40-90^{\circ}C$ y típicamente a aproximadamente $50-80^{\circ}C$ durante aproximadamente 1-5 horas. Después de la reacción, generalmente

el ácido generado se lava y el producto de fórmula 452 puede aislarse mediante extracción con un solvente orgánico.

El compuesto de la fórmula 452 puede convertirse luego a su sal ácida por tratamiento con un ácido tal como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoracético y similares, generalmente en un solvente a temperatura comprendidas entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo del solvente. Los solventes apropiados incluyen hidrocarburos tales como por ejemplo tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y similares. Habiendo dos átomos de nitrógeno en el compuesto de la fórmula 452, generalmente la sal tiene 2 moles de ácido por mol de compuesto 452.

El compuesto de la fórmula 453 puede convertirse luego a una alquinoxima de la fórmula 454 mediante reacción de la misma con una alcoxiamina (o su clorhidrato), usualmente en forma de una solución acuosa. Las alcoxiaminas apropiadas son por ejemplo metoxiamina, etoxiamina y similares. Se prefiere metoxiamina. La alcoxiamina (o su clorhidrato) se emplean generalmente en aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 equivalentes molares, preferentemente en aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 equivalentes molares, y típicamente en aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 2 equivalentes molares. En general la reacción se cataliza mediante un ácido débil tal como por ejemplo ácido acético, ácido fórmico y similares, o mezclas de los mismos. Puede agregarse un cosolvente, tal como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y similares, o mezclas de los mismos. El producto de la fórmula 454, después de elaboración, consiste en una mezcla de los isómeros Z y E, cuya relación puede ser analizada por su constitución estereoquímica usando técnicas que son bien conocidas en el arte tales como por ejemplo HPLC.

Tratando el compuesto de la fórmula 454 con un ácido fuerte bajo condiciones de reacción descriptas a continuación se isomeriza la mezcla de los

499-180

isómeros Z y E en predominantemente el isómero E. En general, puede disolverse el compuesto de la fórmula 454 tal como por ejemplo etanol, metanol, isopropanol, n-butanol y similares, otro tal como tert-butil éter de metilo, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos tales como por ejemplo heptano, hexano, tolueno y similares, nitrilo tal como por ejemplo acetonitrilo, benzonitrilo y similares, o mezclas de dichos solventes. El compuesto disuelto se trata luego con un ácido fuerte tal como por ejemplo HCl, HBr, H_2SO_4 y similares, a temperaturas en el rango de 20 a 100°C durante aproximadamente 1-20 horas. Se emplea generalmente el ácido en aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8 equivalentes molares preferiblemente en aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 equivalentes molares, y típicamente en aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 equivalentes molares. La elaboración típicamente forma predominantemente la sal ácida del isómero E del compuesto de la fórmula 454, que en realidad es el compuesto de la fórmula 447 cuando R^{51} =metilo, $n=0$ y la sal ácida es HCl en 454.

Los productos de las varias etapas en el procedimiento descrito más arriba pueden aislarse y purificarse mediante técnicas convencionales tales como por ejemplo filtración, recristalización, extracción con solvente, destilación, precipitación, sublimación y similares tal como es bien conocido por los expertos en la materia. Los productos pueden analizarse y/o controlarse para determinar la pureza mediante métodos convencionales tales como por ejemplo cromatografía de capa delgada, RMN, HPLC, punto de fusión, análisis de espectro de masa, análisis elemental y similares, que son bien conocidos por los expertos en la materia.

Ensayos de Adhesión de Receptor H_3

La fuente de los receptores H_3 en este experimento fue cerebro de conejillo de india. Los animales pesaron 400-600 g. El tejido cerebral se homogenizó con una solución de 50 mM Tris, pH 7,5. La concentración final de tejido en el buffer de homogenización fue 10% p/v. Los homogenizados se centrifugaron a 1.000 x g durante 10 minutos para eliminar los grumos de tejido y residuos. Se centrifugaron luego los sobrenadantes resultante a 50.000 x g durante 20 minutos. Con el fin de sedimentar las membranas, las cuales habían sido recientemente lavadas tres veces en buffer de homogenización (50.000 x g durante 20 minutos en cada una). Las membranas se congelaron y se guardaron a -70°C hasta el momento en que fueran necesarias.

Todos los compuestos a ensayar fueron disueltos en DMSO y luego se diluyeron en un buffer de adhesión (50 mM Tris, pH 7,5) de modo que la concentración final fue de 2 $\mu\text{g/ml}$ con 0,1% DMSO. Luego se agregaron membranas (400 μg de proteína) a los tubos de reacción. Se inició la reacción mediante la adición de 3 nM [^3H]R- α -metil histamina (8,8 Ci/mmol) o 3 nM [^3H]N- α -metil histamina (80 Ci/mmol) y se continuó bajo incubación a 30°C durante 30 minutos. Se separó el ligando adherido del ligando no adherido por filtración, y la cantidad de ligando radiactivo ligado a las membranas se cuantificó mediante espectrometría de centelleo líquido. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado y el error estándar fue siempre inferior a 10%. Los compuestos se inhibieron más del 70% de la adhesión específica del ligando radiactivo al receptor se diluyeron en serie para determinar un K_i (nM).

Los compuestos 23, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 75, 76, 83, 88, 92, 99, 104, 110, 117, 128, 200, 201, 203-215, 217-241, 244-246, 246A, 247-253, 253A, 254-273, 275, 278, 280-282, 287, 296, 301-310 y 312-379

tenían un K_i dentro del rango de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 370 nM.

Los compuestos preferidos 23, 30, 31, 32, 33, 50, 53, 54, 55, 56, 57A, 59, 92, 212, 215, 218, 219, 220, 224, 225, 226, 227, 229, 233, 235, 237, 238, 246, 246A, 247, 248, 251, 253, 253A, 268-273, 275, 278-281, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-356, y 358 -376 tenían un K_i dentro de un rango de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 33nM.

Los compuestos más preferidos 30, 31, 32, 33, 54, 55, 56, 56A, 225, 237, 246A, 253A, 273, 280, 287, 296, 301, 304-307, 309, 312, 314-318, 320-348, 350-356, 359-372 y 374-376 tenían un K_i dentro del rango de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 16nM.

El compuesto más preferido 32 tenía un K_i de 0,83nM.

Los compuestos más preferidos 54, 55, 253A, 287, 320 tenían un K_i dentro del rango de aproximadamente 1,05 hasta aproximadamente 9,75nM.

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

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo, puede mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida incluyen también soluciones para administración intranasal.

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

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

Los compuestos de la invención pueden liberarse también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de la matriz o de tipo depósito convencionales en el arte para este propósito.

Preferiblemente los compuestos se administran por vía oral.

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

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o puede ajustarse a desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 150 mg, preferiblemente a desde aproximadamente 1 mg hasta

aproximadamente 75 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 50 mg, según la aplicación particular.

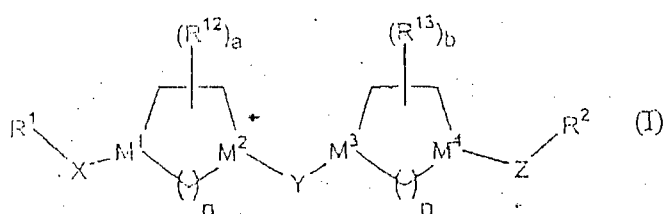
La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la condición que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación adecuado para la situación particular, está dentro de la experiencia del experto. Por razones de conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según sea necesario.

La cantidad de frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando factores tales como la edad, la condición y el peso del paciente, así como también la gravedad de los síntomas. Un régimen de dosis diario típico recomendado para administración oral, puede estar en un rango de desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 300 mg/día, preferiblemente 1 mg/día a 75 mg/día, en dos o cuatro dosis divididas.

El uso de un compuesto de fórmula I que incluye el uso de uno o más compuestos de fórmula I de esta invención descritos anteriormene, y el uso de esta invención descrito anteriormente de un compuesto de fórmula I en combinación con un antagonista receptor H_1 también incluye el uso de uno o más compuestos de fórmula I en combinación con uno o más antagonistas del receptor H_1 .

Aunque se haya escrito la presente conjuntamente con las realizaciones específicas establecidas precedentemente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas resultarán aparentes para los expertos en la materia. Todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones están dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual:

(1) R¹ está seleccionado de:

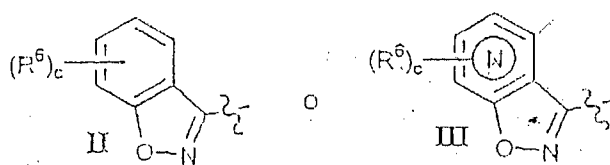
- (a) arilo;
- (b) heteroarilo;
- (c) heterocicloalquilo;
- (d) alquilo;
- (e) cicloalquilo; o
- (f) alquilarilo;

donde dichos grupos R¹ están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 substituyentes independientemente seleccionados de:

- (1) halógeno;
- (2) hidroxilo;
- (3) alcoxi inferior;
- (4) -CF₃;
- (5) CF₃O⁻;
- (6) -NR⁴R⁵;

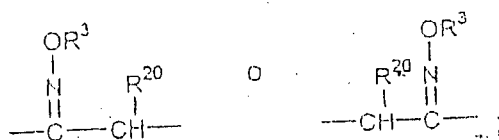
- (7) fenilo;
- (8) $-\text{NO}_2$;
- (9) $-\text{CO}_2\text{R}^4$;
- (10) $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente;
- (11) $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^{20})_2$ donde cada R^{20} es igual o diferente H o un grupo alquilo, preferiblemente alquilo C_1 a C_4 , más preferiblemente alquilo C_{1-2} y más preferiblemente metilo;
- (12) $-\text{CN}$; o
- (13) alquilo; o

(2) R^1 y X tomados conjuntamente forman un grupo seleccionado de:



donde N representa un nitrógeno localizado en una de las 4 posiciones no fusionadas del anillo.

(3) X está seleccionado de: $=\text{C}(\text{O})$, $=\text{C}(\text{NOR}^3)$, $=\text{C}(\text{NNR}^4\text{R}^5)$,



- (4) M^1 es carbono;
- (5) M^2 está seleccionado de C ó N;
- (6) M^3 y M^4 están independientemente seleccionados de C ó N;

(7) Y está seleccionado de: es $-\text{CH}_2-$, $=\text{C}(\text{O})$, $=\text{C}(\text{NOR}^{20})$ (donde R^{20} es tal como se ha definido anteriormente; o $=\text{C}(\text{S})$;

(8) Z es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(9) R^2 es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros, comprendiendo dicho anillo heteroarilo de 6 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno, siendo los átomos remanentes carbono, y conteniendo dicho anillo heteroarilo de 5 miembros 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno, o azufre, siendo el resto de los átomos del anillo carbono; estando opcionalmente dichos anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{N})\text{C}(\text{NR}^4\text{R}^5)_2$, o $-\text{CN}$;

(10) R^3 está seleccionado de:

(a) hidrógeno;

(b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(c) arilo;

(d) heteroarilo;

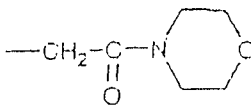
(e) heterocicloalquilo;

(f) arilalquilo;

(g) $-(\text{CH}_2)_e\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 es igual o diferente;

(h) $-(\text{CH}_2)_e\text{-C}(\text{O})\text{OR}^4$;

(i) $-(\text{CH}_2)_e\text{-C}(\text{O})\text{R}^{30}$ donde R^{30} es un grupo heterocicloalquilo, tal como por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperacínilo o pirrolidinilo, que incluye



(j) $-\text{CF}_3$; o

(k) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

donde dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y la porción arilo de dicho alquilarilo, están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, donde cada R^{45} está independientemente seleccionado de: H, alquilo, alquilarilo o alquilarilo donde dicha porción arilo está sustituida con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, halógeno, alquilo, $-\text{NO}_2$, o $-\text{CN}$.

(11) R^4 está seleccionado de: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, alquilarilo, estando dichos grupos arilo y alquilarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{45})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{45})_2$, o $-\text{CN}$, donde R^{45} es tal como se ha definido anteriormente;

(12) R^5 está seleccionado de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^4$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ donde cada R^4 está independientemente seleccionado, y R^4 es tal como se ha definido anteriormente;

(13) o R^4 y R^5 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de cinco o seis miembros;

(14) R^6 está seleccionado de: alquilo, arilo, alquilarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)$, donde cada R^4 es igual o diferente, o $-\text{CN}$;

(15) R^{12} está seleccionado de: alquilo, hidroxilo, alcoxi o flúor;

(16) R^{13} está seleccionado de: alquilo, hidroxilo, alcoxi o flúor;

(17) a es 0 a 2;

(18) b es 0 a 2;

(19) c es 0 a 2;

(20) e es 0 a 5;

(21) m es 1 ó 2;

(22) n es 2 y

(23) p es 2

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual R^1 está seleccionado de:

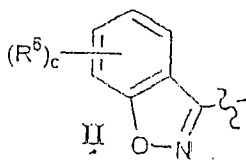
(A) arilo;

(B) arilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho arilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; ó (2) alquilo; ó (3) alquilo sustituido;

(C) heteroarilo; 0

(D) heteroarilo sustituido; ó

(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



3. El compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^1 está seleccionado de:

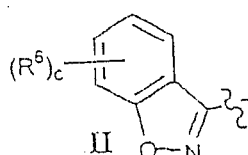
(A) fenilo;

(B) fenilo sustituido donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; (2) alquilo; (3) alquilo sustituido con halo;

(C) heteroarilo seleccionado de: piridilo, tienilo, pirimidinilo, tiazolilo o N-Oxido de piridilo;

(D) alquilo sustituido con tiazolilo; o

(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X^* , entonces el grupo es:



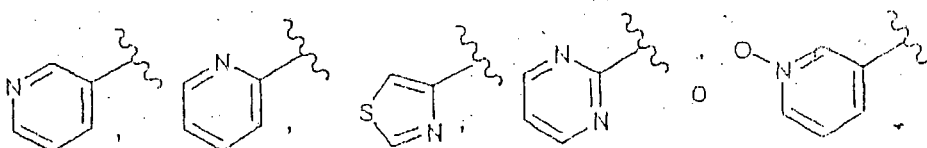
donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^6 es halo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el cual R^1 está seleccionado de:

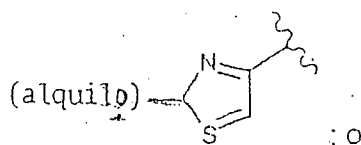
(A) fenilo;

(B) fenilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están independientemente seleccionados de: cloro, flúor o trifluormetilo;

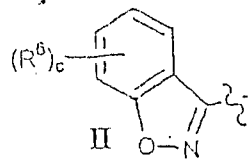
(C) heteroarilo seleccionado de:



(D) heteroarilo sustituido de la fórmula:



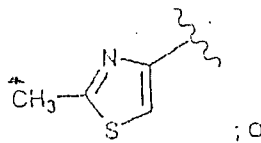
(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces el grupo es:



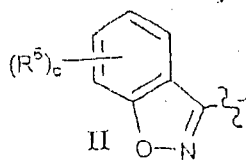
donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^6 es flúor.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 está seleccionado de:

- (A) fenilo;
- (B) fenilo sustituido, donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están independientemente seleccionados de: cloro, flúor o trifluorometilo;
- (C) piridilo;
- (D) heteroarilo sustituido que tiene la fórmula:



(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces el grupo es:



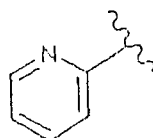
5M

W

donde c es 0 ó 1, y donde c es 1 entonces R^6 es flúor,

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el cual R^1 es piridilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el cual R^1 es



8. El compuesto de la reivindicación 1 donde X es $=C(NOR^3)$, y R^3 está seleccionado de H o alquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 donde R^3 está seleccionado de H, metilo o etilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^3 es metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 donde: (1) M^2 es nitrógeno, y (2) M^3 y M^4 están seleccionados de modo que: (a) uno es carbono y el otro es nitrógeno, o (b) ambos son nitrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el cual

M^3 es carbono, y M^4 es nitrógeno;

n es 2;

a es 0 ó 1;

b es 0 ó 1;

c es 0 ó 1, y cuando c es 1 entonces R^6 es halo;

e es 1 a 5; y

p es 2.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y es $=C(O)$

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es alquilo de C1-C3

15. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es:

5/12

199

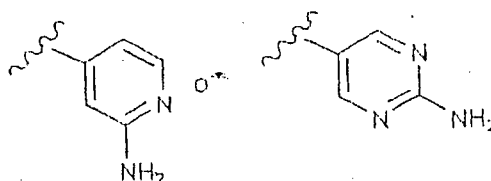


16. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual R^2 es un anillo heteroarilo de seis miembros.

17. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual R^2 está seleccionado de piridilo, piridilo sustituido con $\text{---NR}^4\text{R}^5$, pirimidinilo, o pirimidinilo sustituido con $\text{---NR}^4\text{R}^5$.

18. El compuesto de la reivindicación 15, en el cual R^2 es, piridilo sustituido con ---NH_2 , o pirimidinilo sustituido con ---NH_2 .

19. El compuesto de la reivindicación 16, donde R^2 es



20. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^4 es H o alquilo inferior; R^5 es H, alquilo C_1 a C_6 , o ---C(O)R^4 es alquilo, hidroxilo o flúor; y R^{13} es alquilo, hidroxilo, o flúor.

21. El compuesto de la reivindicación 18 en el cual R^4 es H o metilo; R^5 es H o metilo; R^{12} es hidroxilo o flúor; y R^{13} es hidroxilo o flúor.

22. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual:

(1) R^1 está seleccionado de:

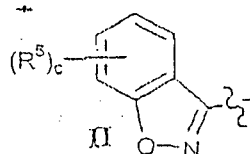
(A) arilo;

(B) arilo sustituido donde los sustituyentes en dicho arilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; o (2) alquilo; o (3) alquilo sustituido;

(C) heteroarilo; o

(D) heteroarilo sustituido; o

(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



(2) X es $=C(NOR^3)$;

(3) R^3 está seleccionado de H o alquilo;

(4) M^2 es nitrógeno;

(5) Y es $=C(O)$;

(6) M^3 y M^4 están seleccionados de manera que: (1) uno es carbono y el otro es nitrógeno, o (2) ambos son nitrógeno;

(7) Z es alquilo C_1 a C_3 ; y

(8) R^2 es un anillo heteroarilo de seis miembros.

23. El compuesto de la reivindicación 16 en el cual:

(1) R^1 está seleccionado de:

(A) fenilo;

(B) fenilo sustituido donde los sustituyentes en dicho fenilo sustituido están seleccionados de: (1) halo; (2) alquilo; (3) alquilo sustituido con halo;

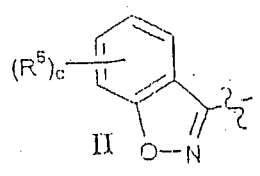
(C) heteroarilo seleccionado de: piridilo, tienilo, pirimidinilo, tiazolilo o N-Oxido de piridilo; o

5/14

201

(D) tiazolilo sustituido con alquilo; o

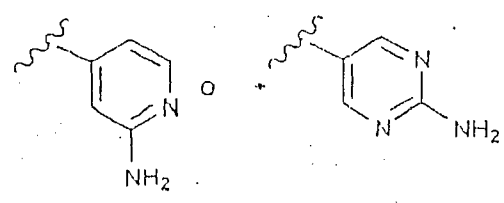
(E) cuando R^1 se toma conjuntamente con X, entonces la porción es



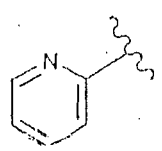
donde c es 0 ó 1, y cuando c es 1, entonces R^6 es halo;

- (2) R^3 está seleccionado de H, metilo o etilo;
- (3) n es 2,
- (4) a es 0 ó 1;
- (5) b es 0 ó 1;
- (6) c es 0 ó 1 y cuando c es 1 entonces R^6 es halo,
- (7) e es 1 a 5,
- (8) p es 2,
- (9) R^4 es H o alquilo inferior,
- (10) R^5 es H, alquilo C_1 a C_6 ó $-C(O)R^4$;
- (11) R^{12} es alquilo, hidroxi o flúor, y
- (12) R^{13} es alquilo, hidroxi o flúor.

24. El compuesto de la reivindicación 21 en el cual R^2 es



R^1 es

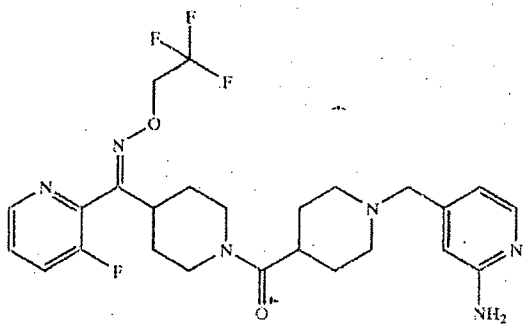
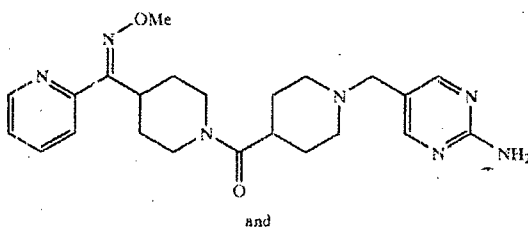
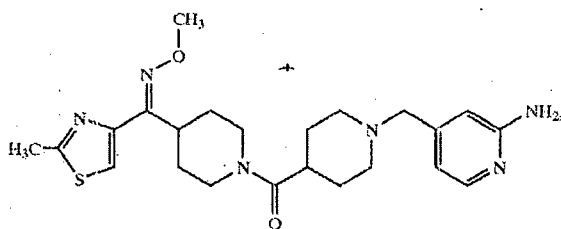
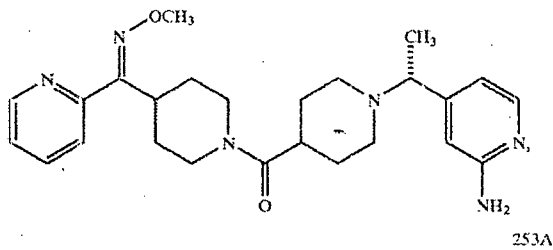
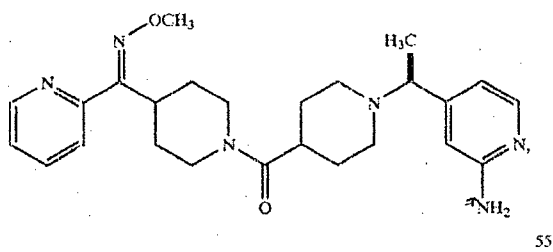
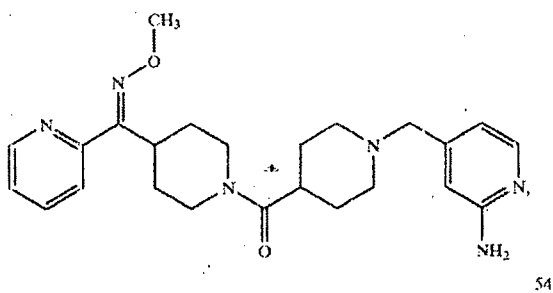


5/15
202

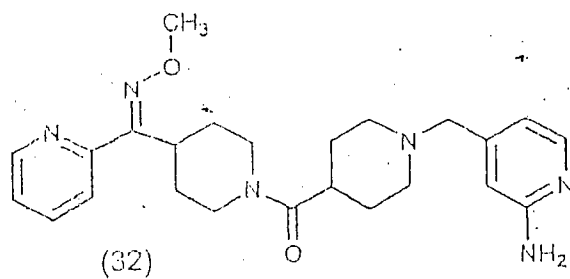
M² es nitrógeno, M³ es carbono, y M⁴ es nitrógeno.

25. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

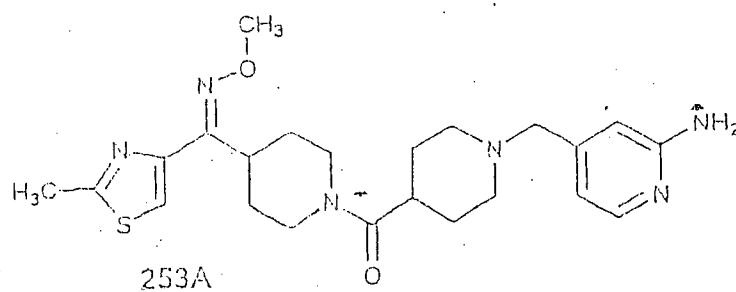
(32)



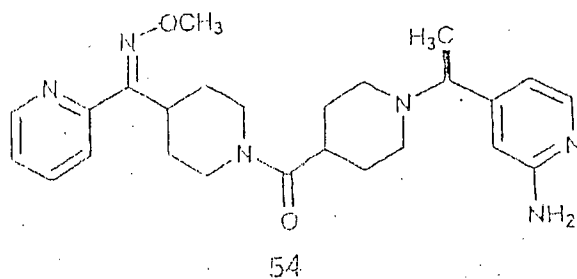
26. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



27. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

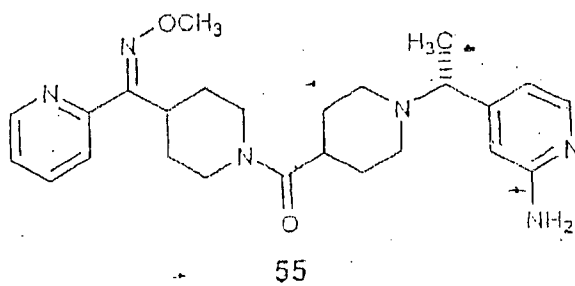


28. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

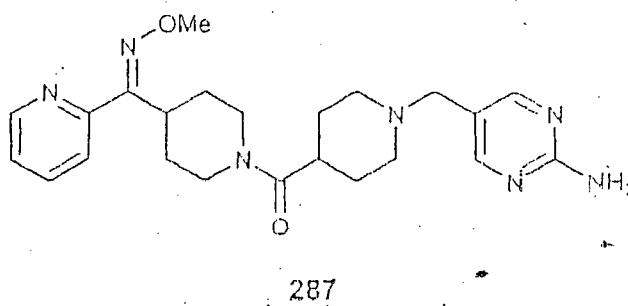


5/16
5/17
203

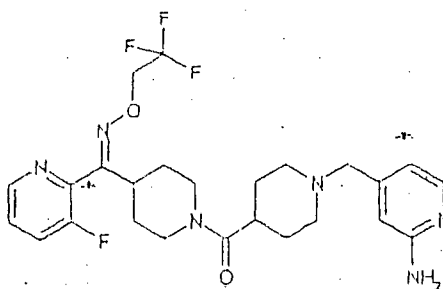
29. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



30. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

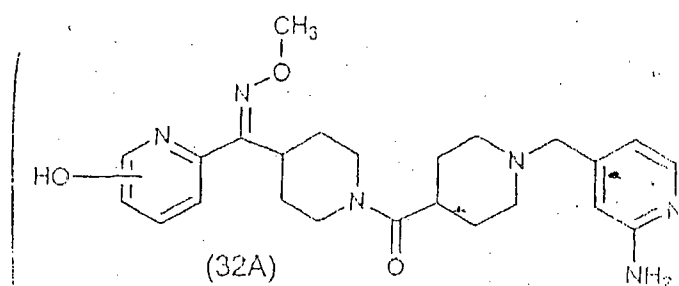


31. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

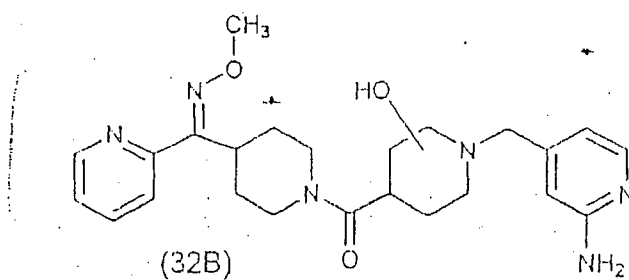


206

32. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



33. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

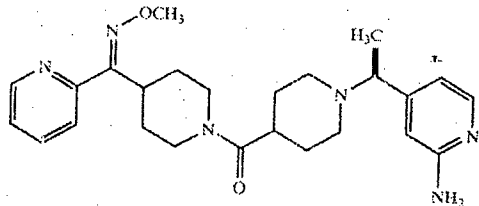
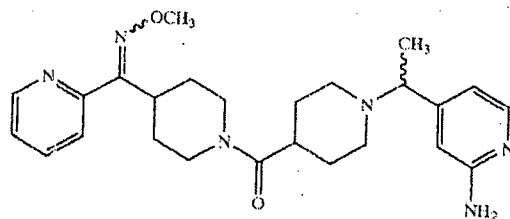
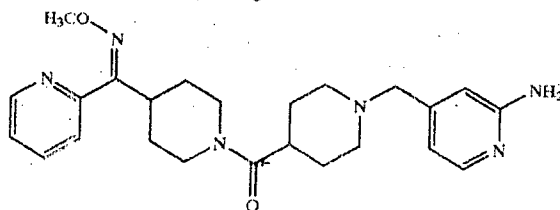
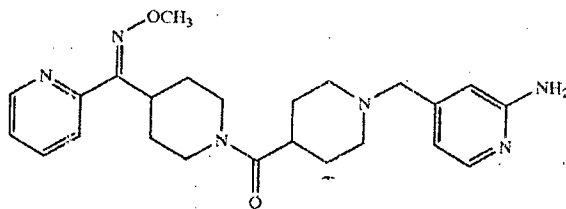
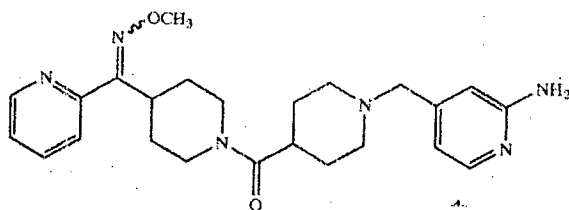
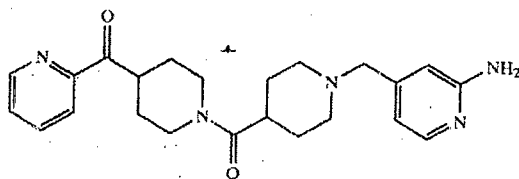
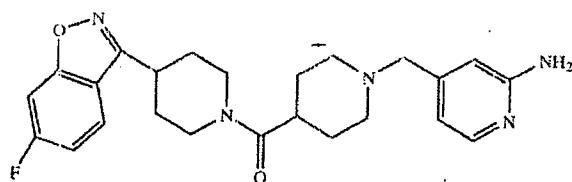


34. Una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33.

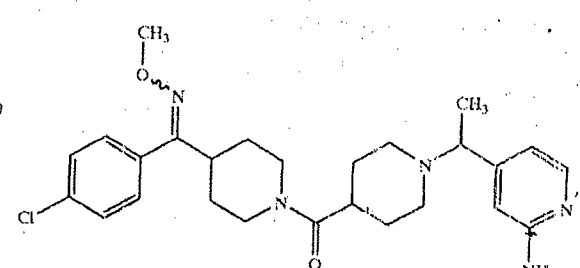
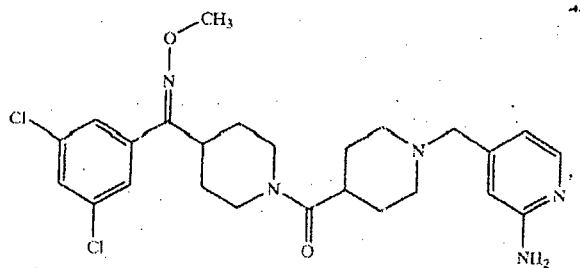
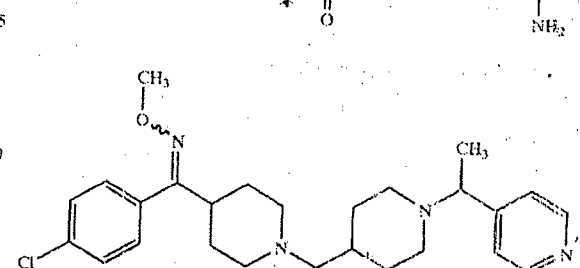
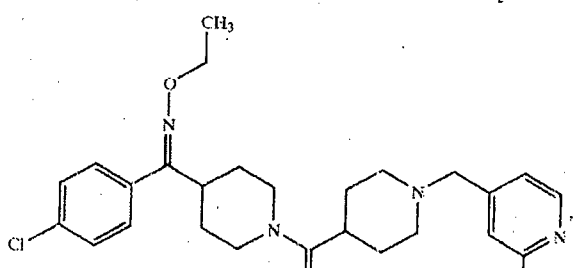
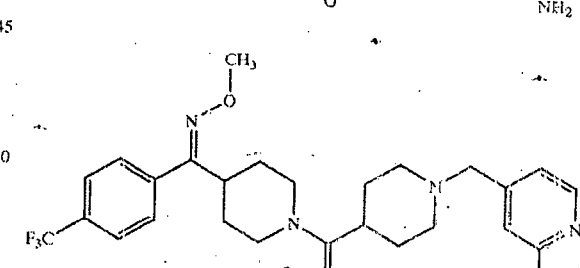
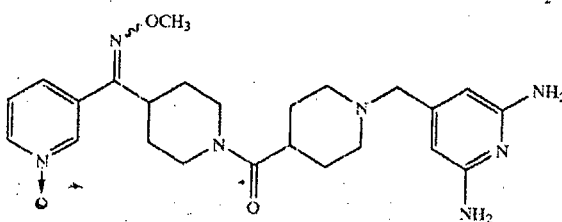
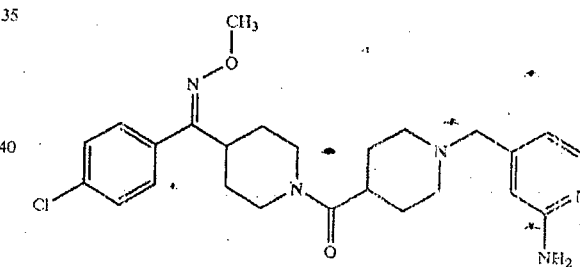
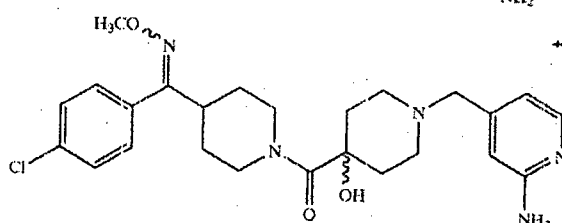
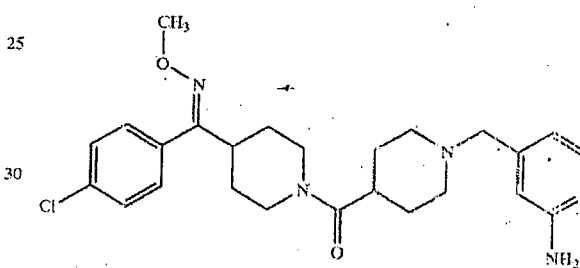
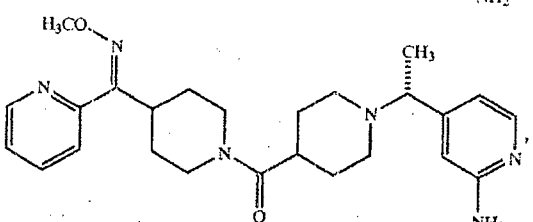
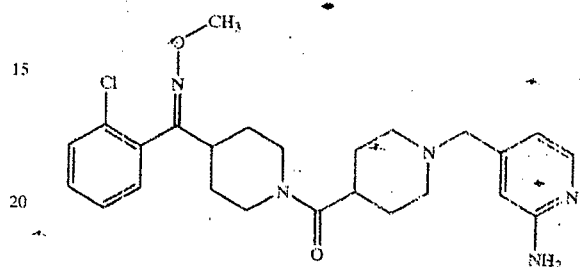
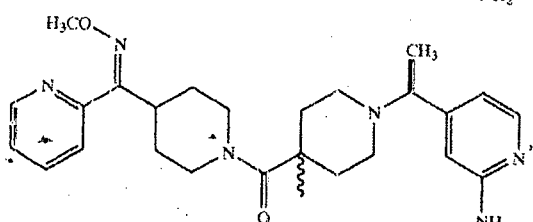
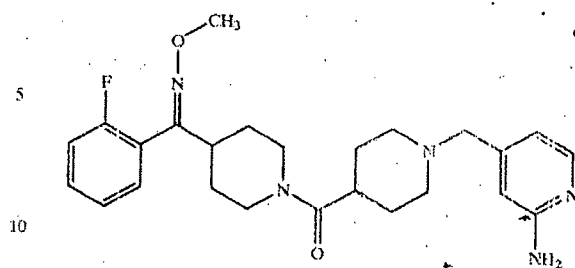
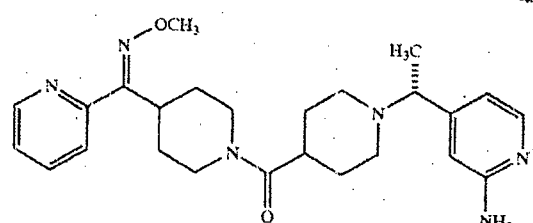
5/19

206

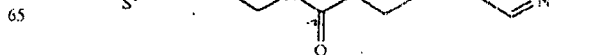
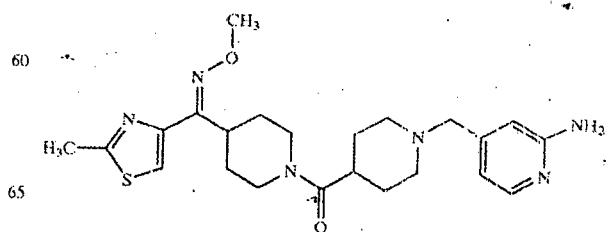
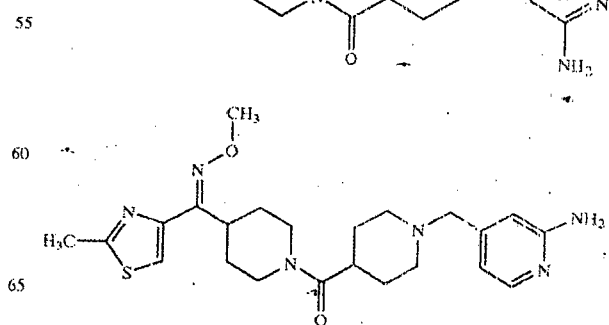
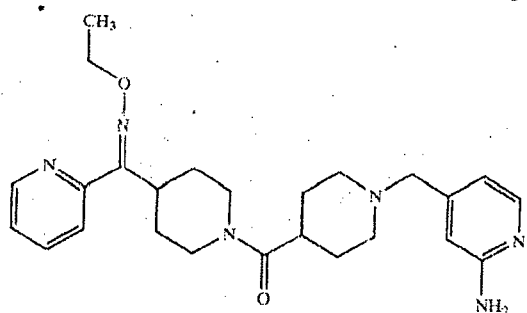
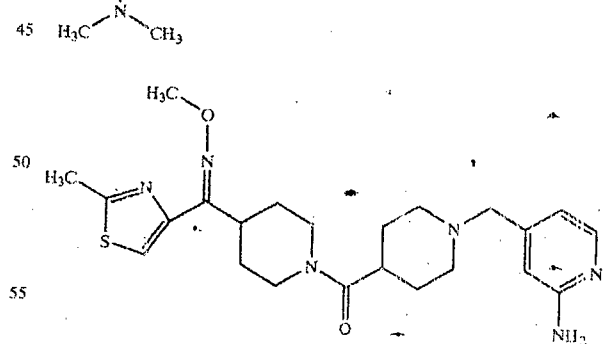
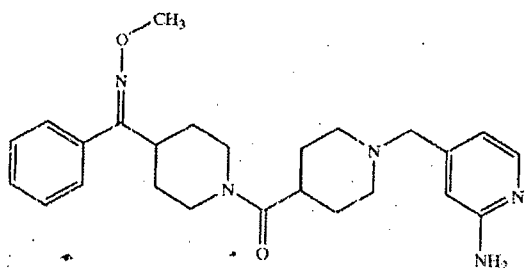
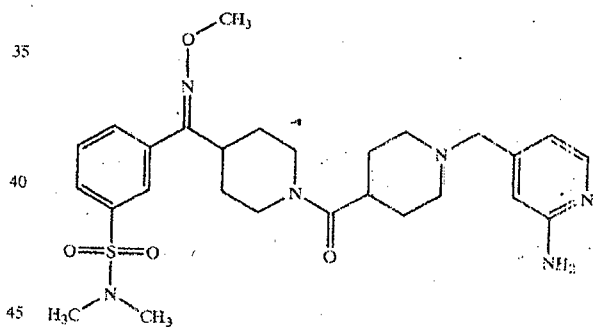
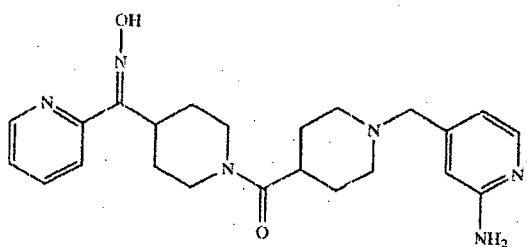
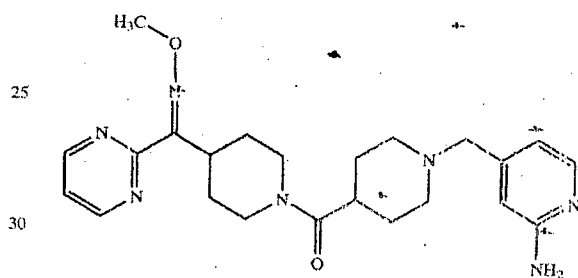
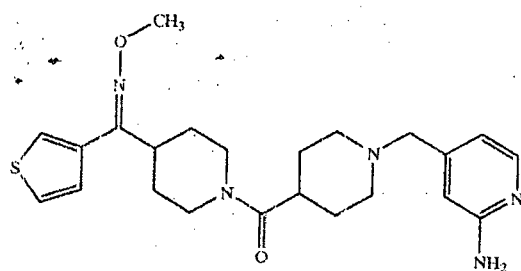
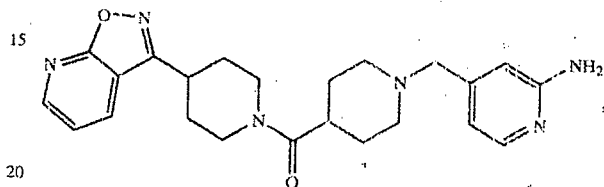
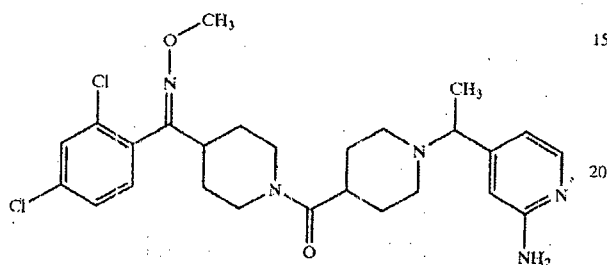
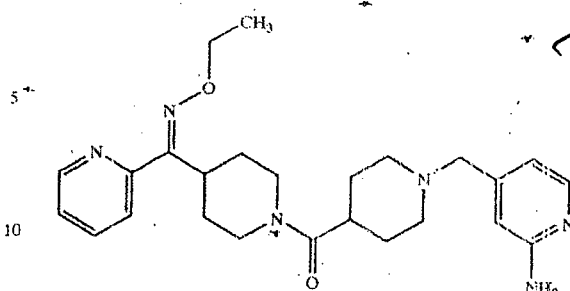
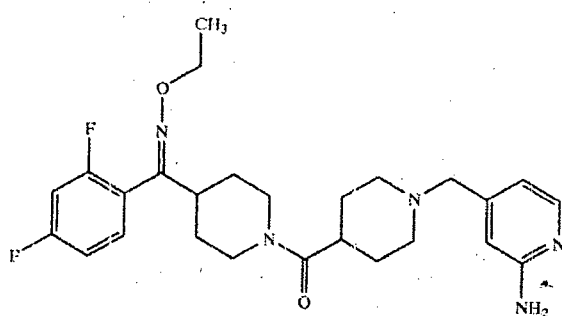
35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformedo por:



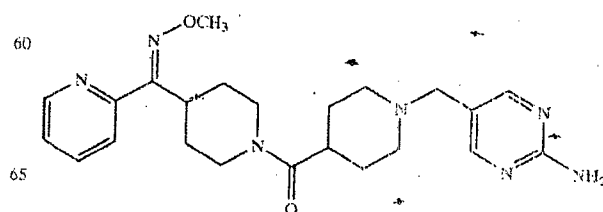
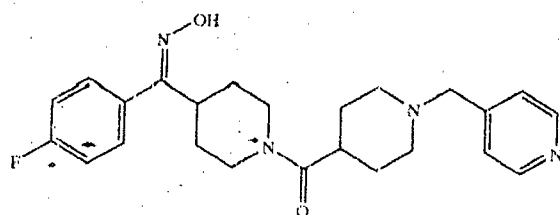
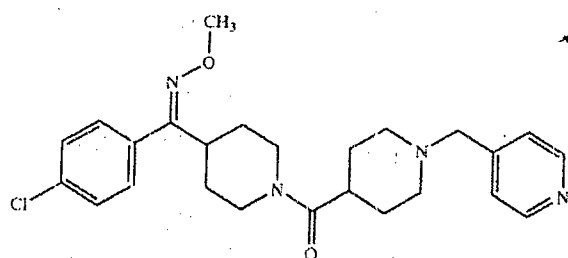
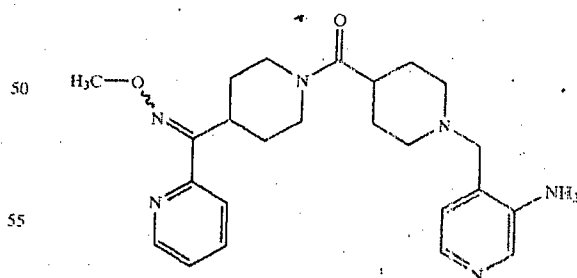
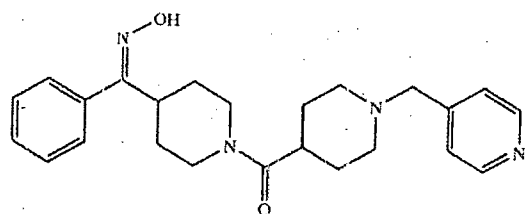
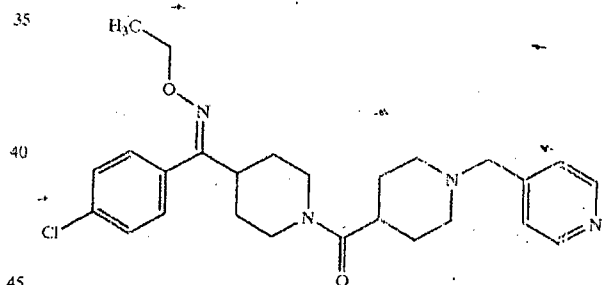
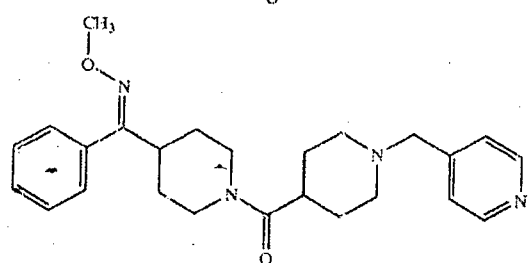
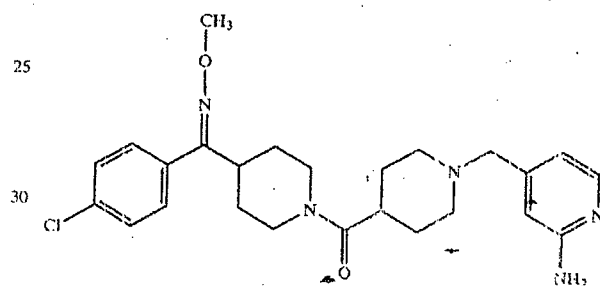
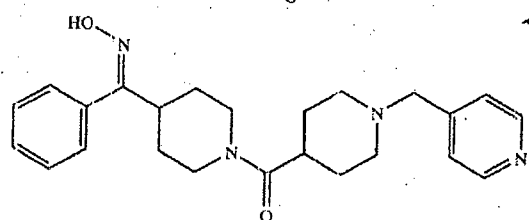
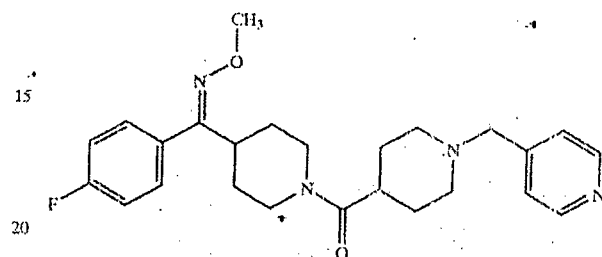
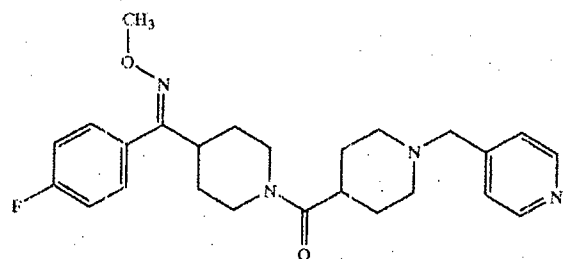
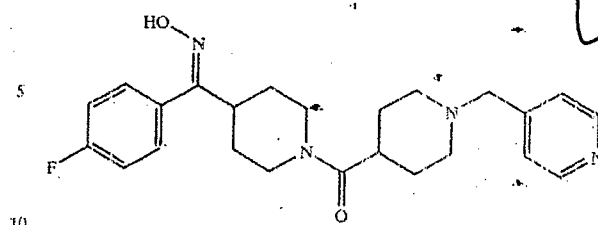
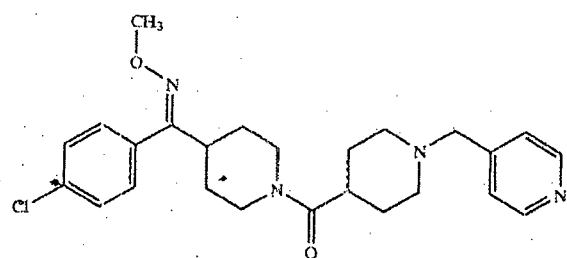
20

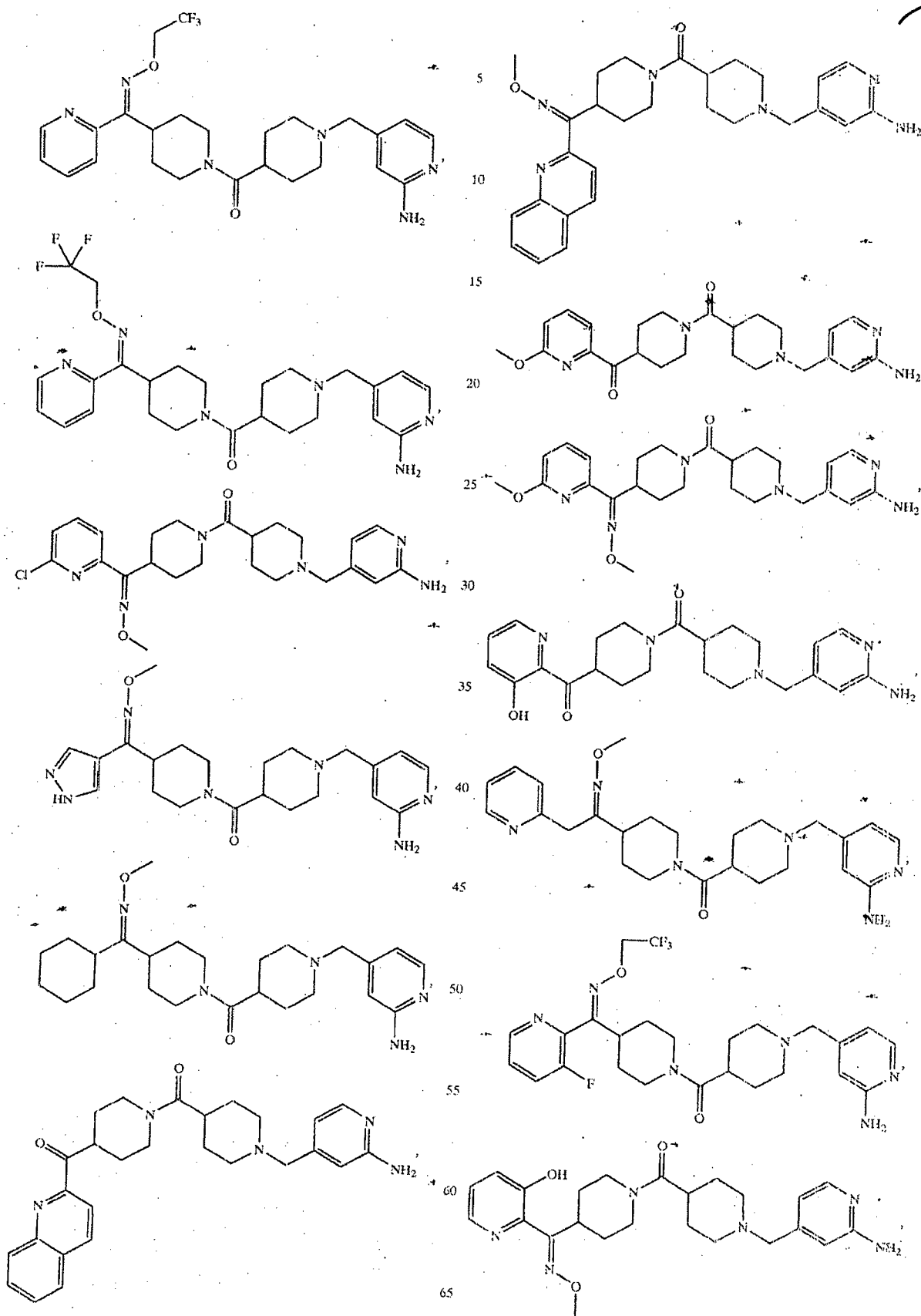


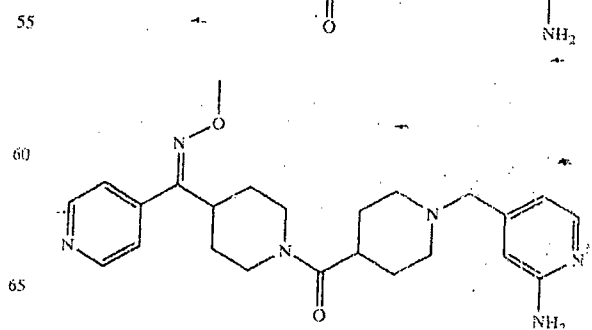
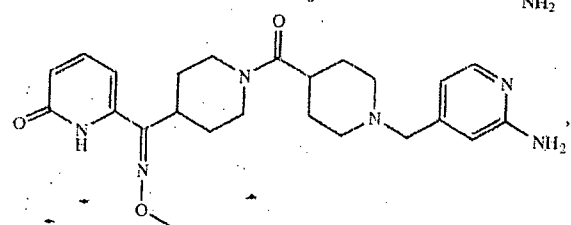
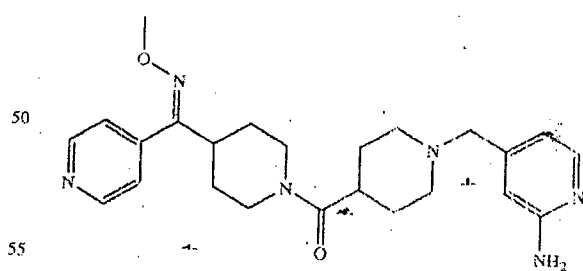
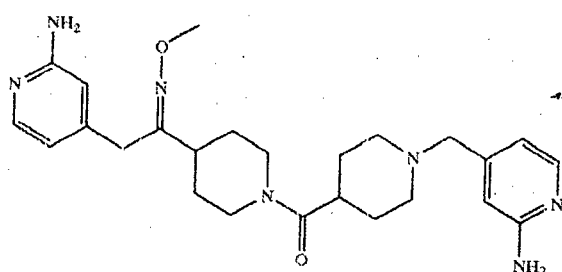
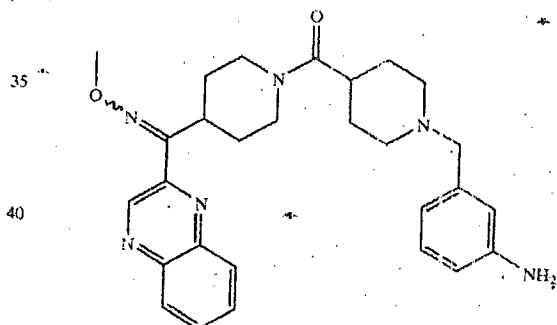
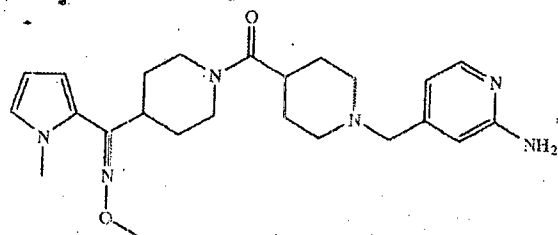
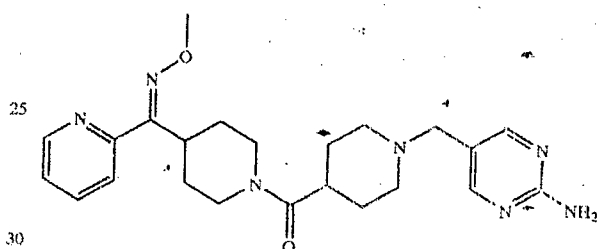
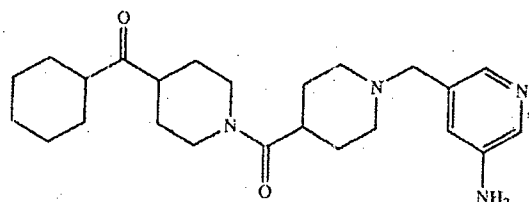
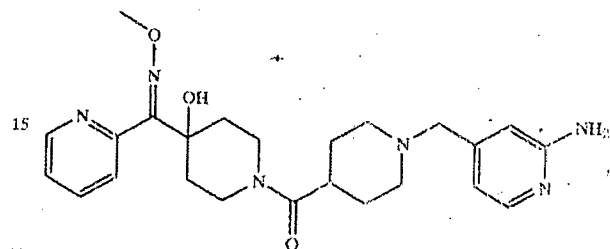
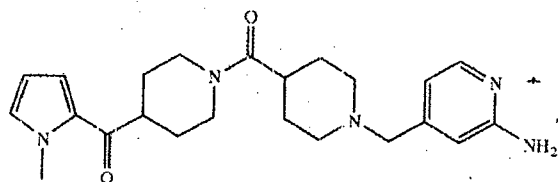
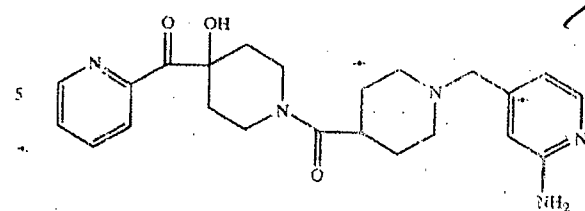
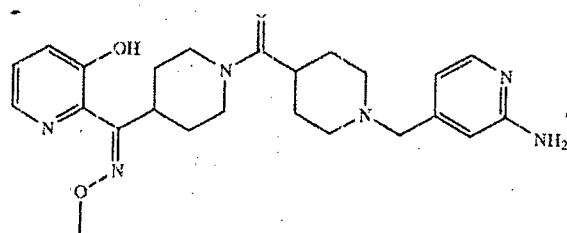
200

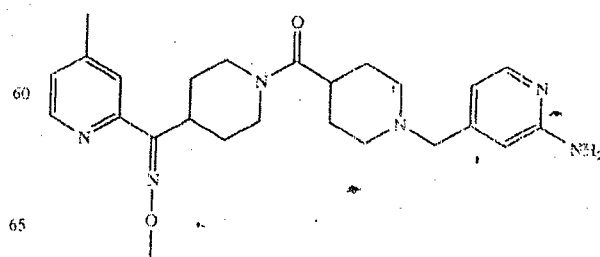
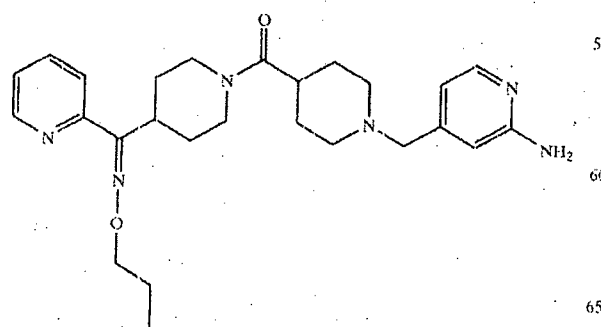
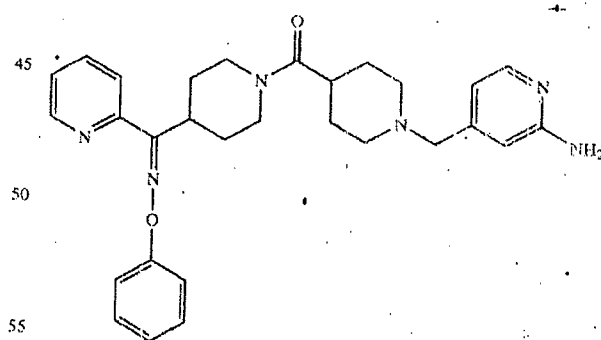
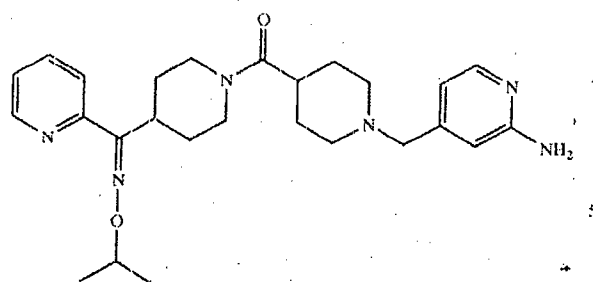
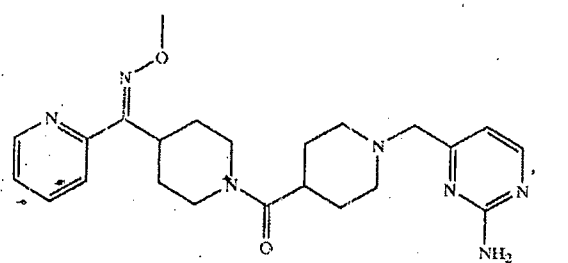
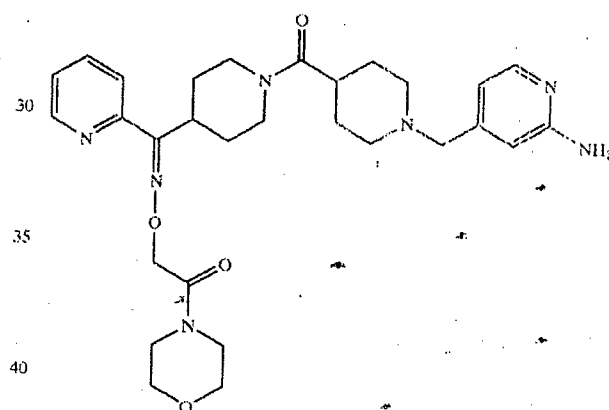
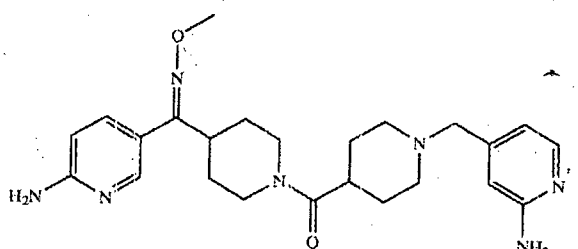
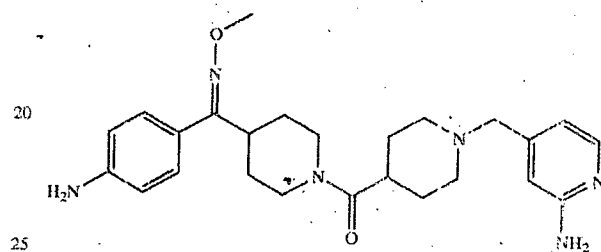
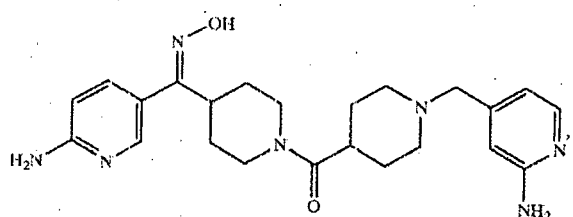
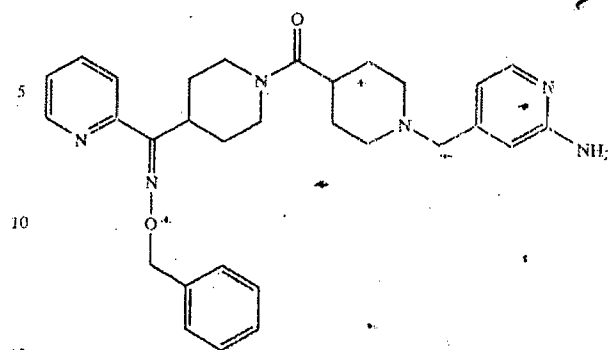
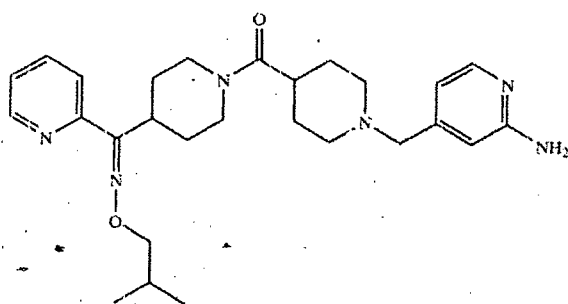


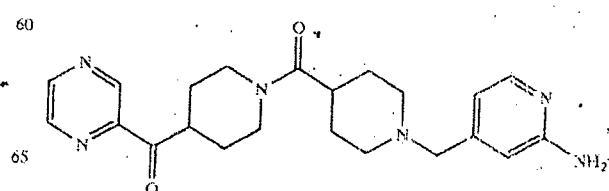
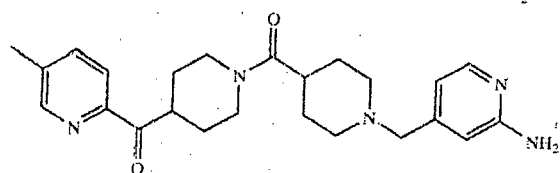
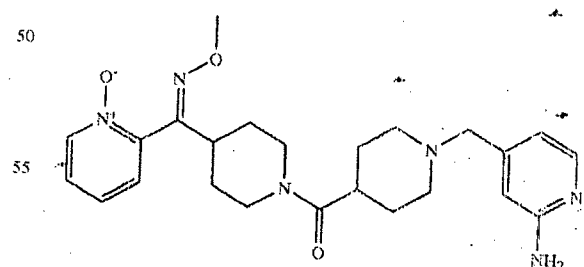
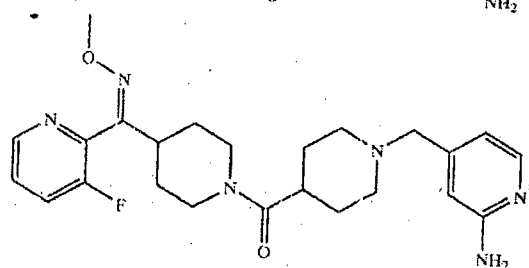
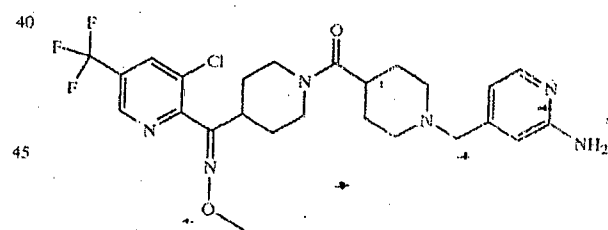
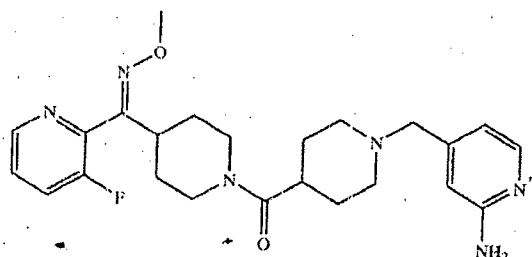
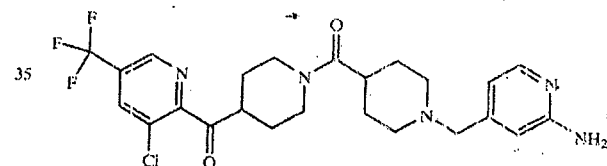
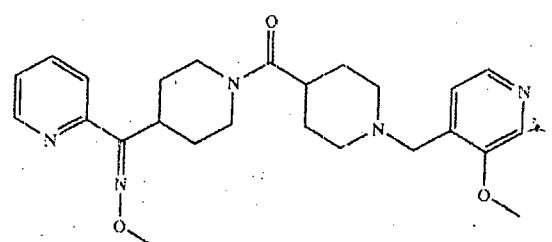
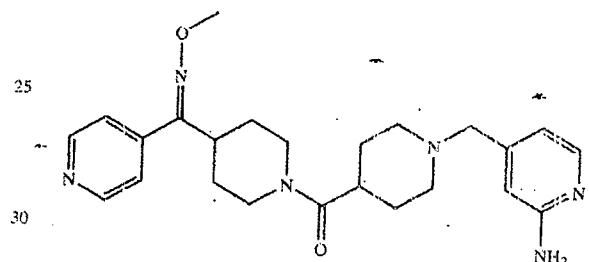
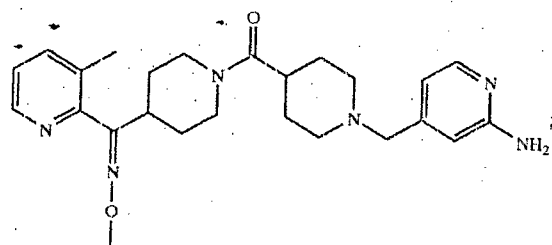
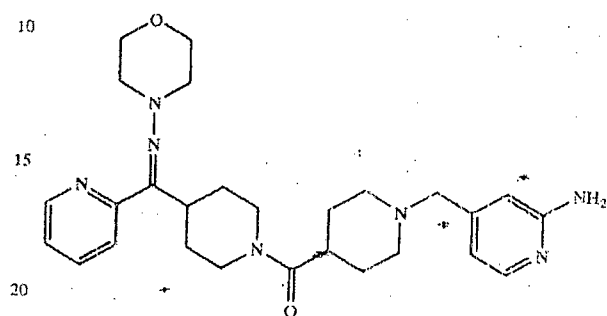
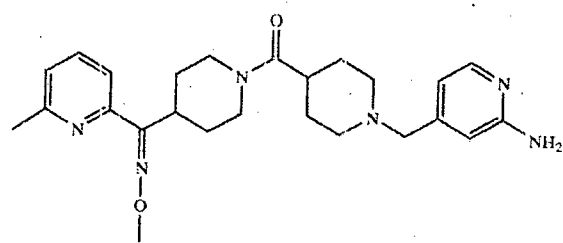
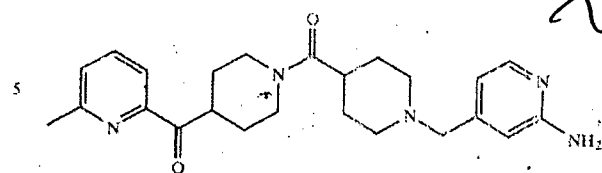
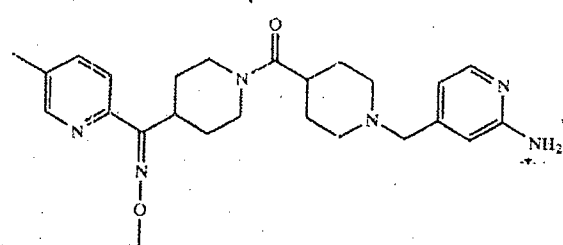
20

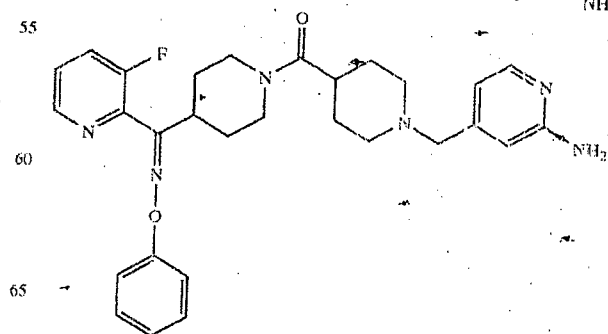
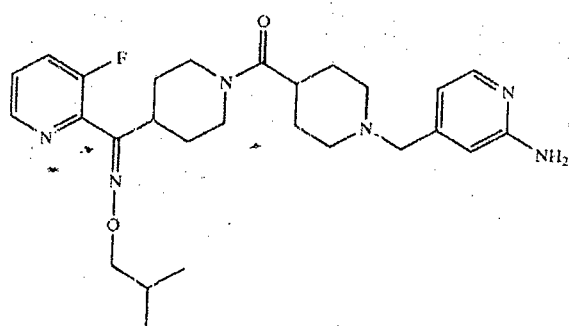
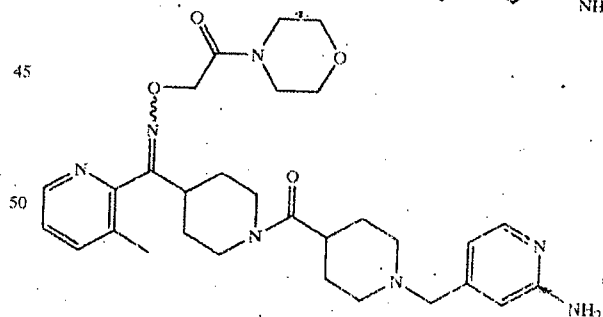
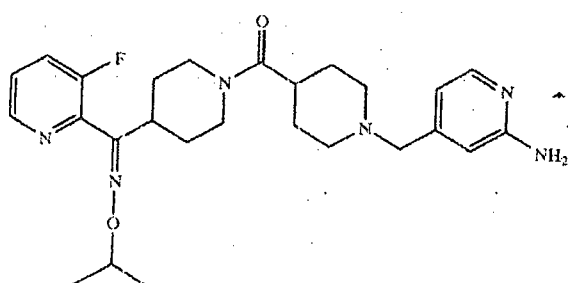
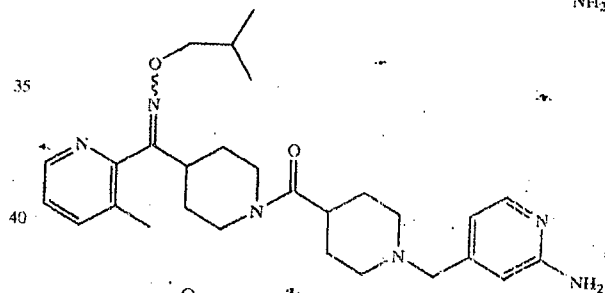
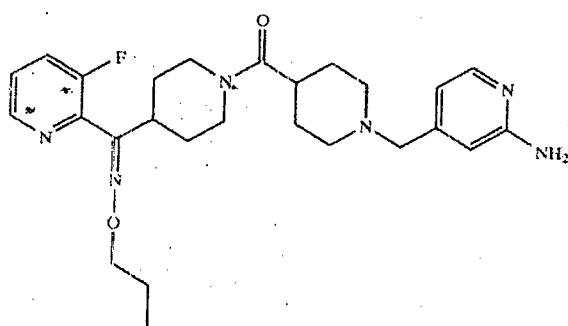
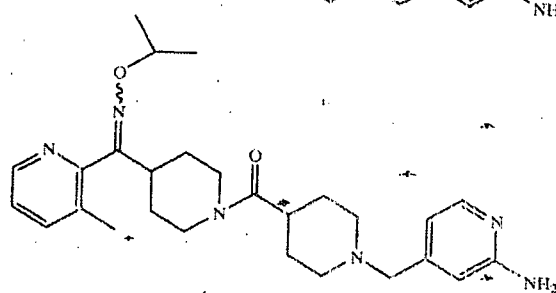
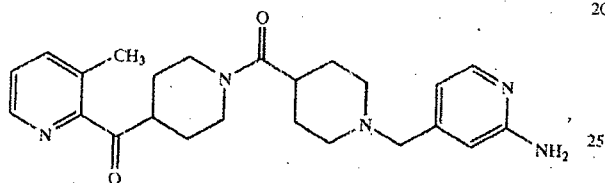
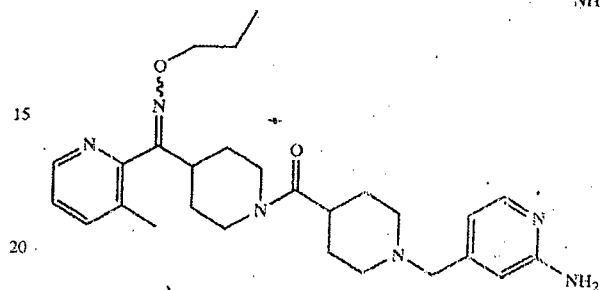
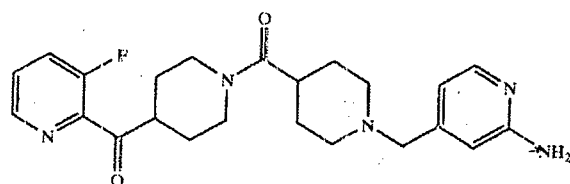
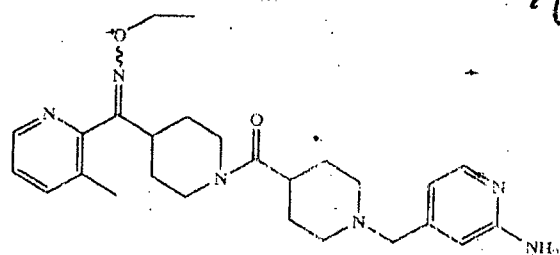
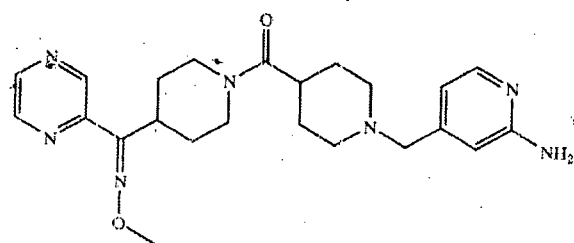






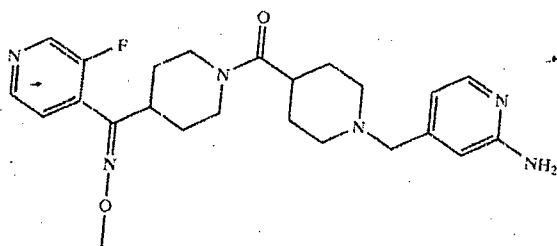
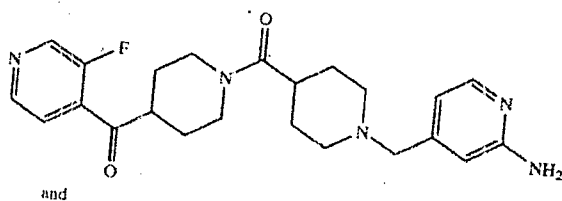
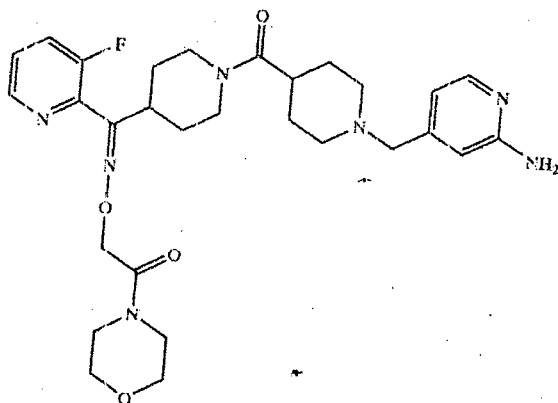




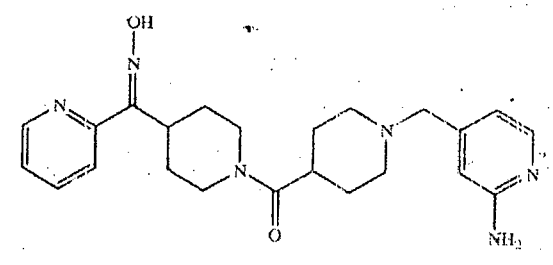
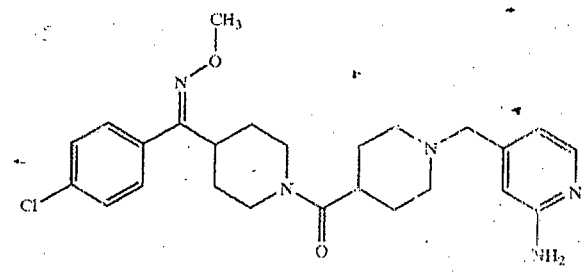
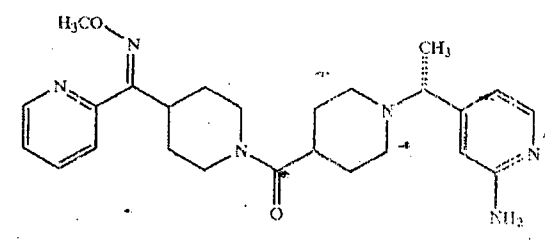
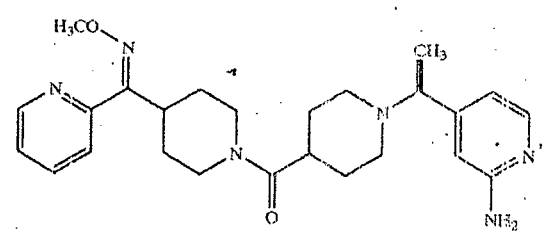
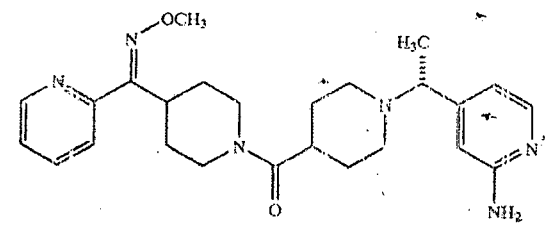
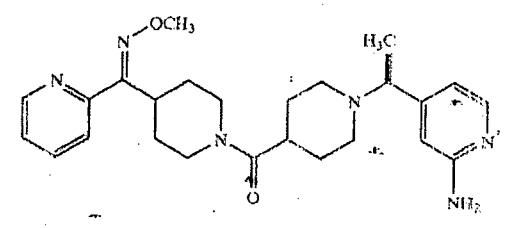
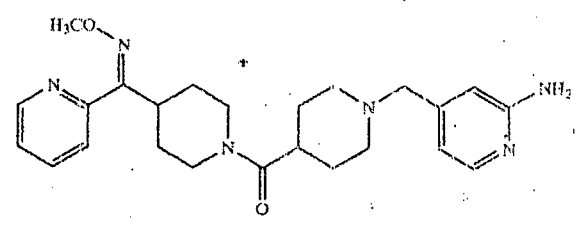
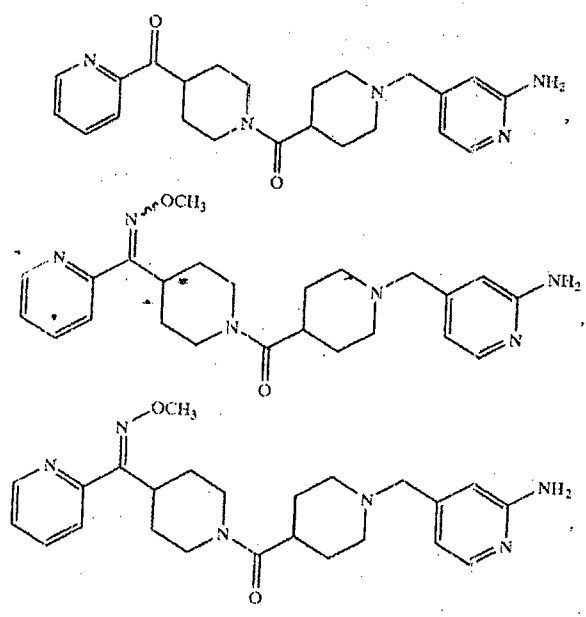


528

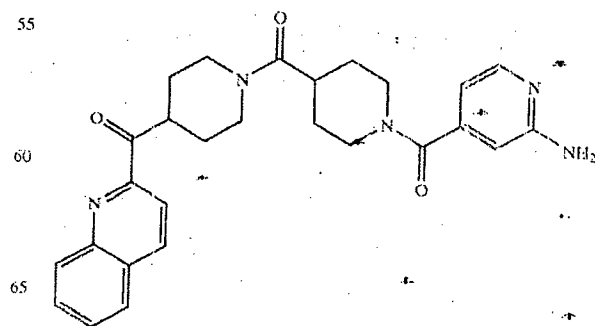
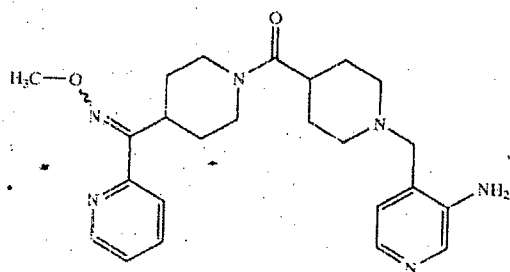
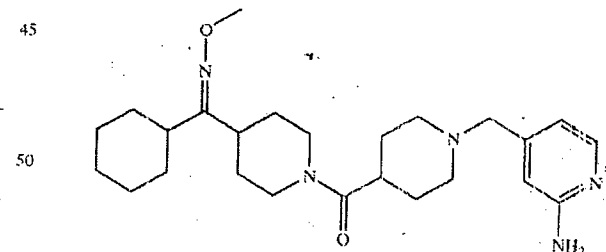
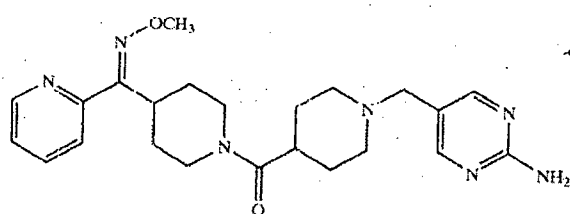
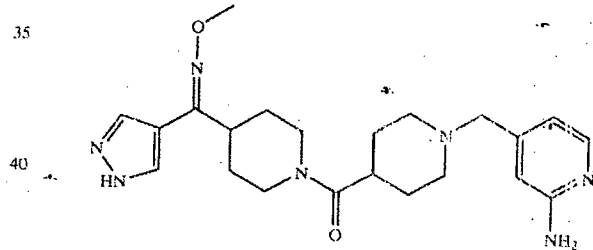
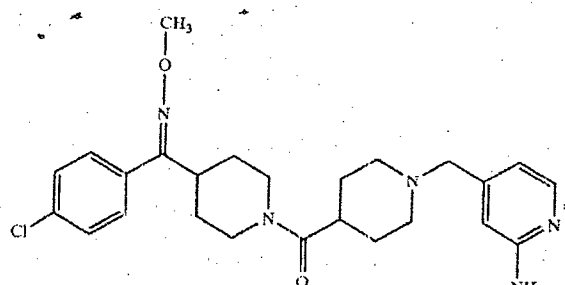
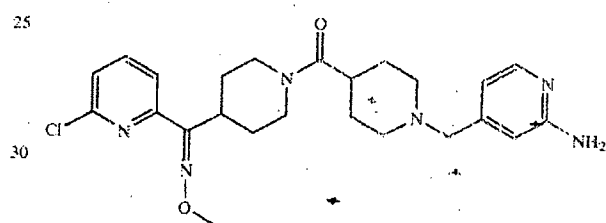
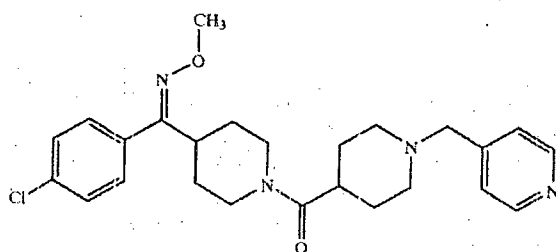
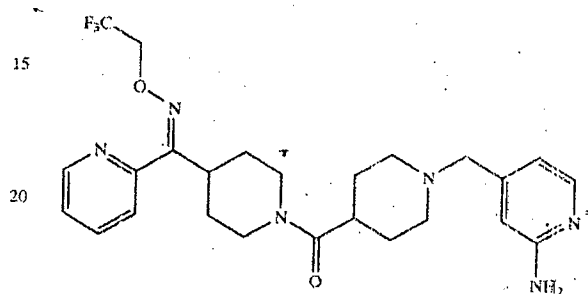
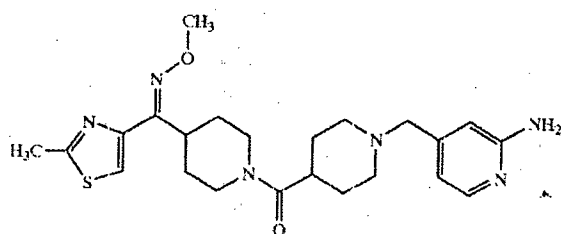
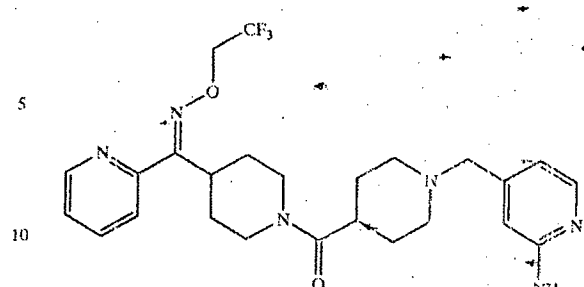
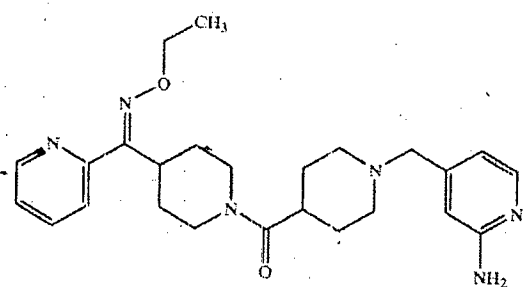
215

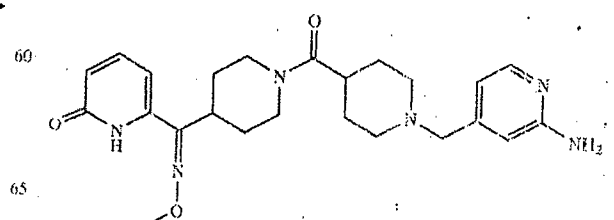
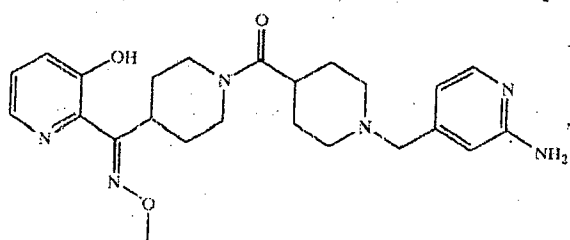
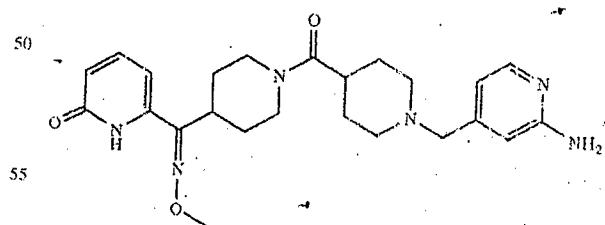
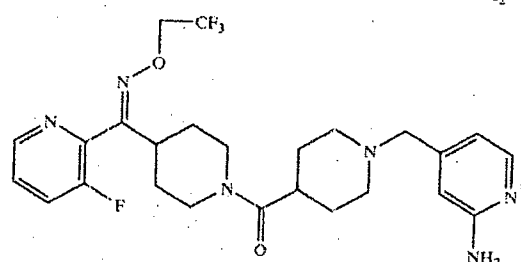
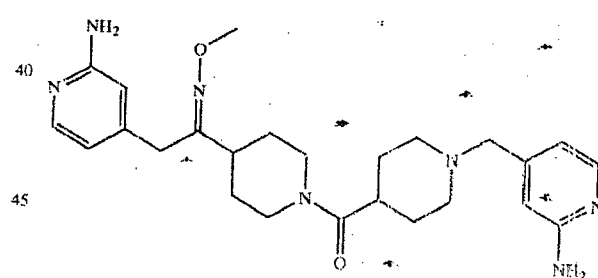
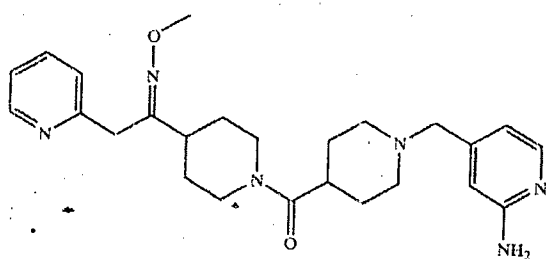
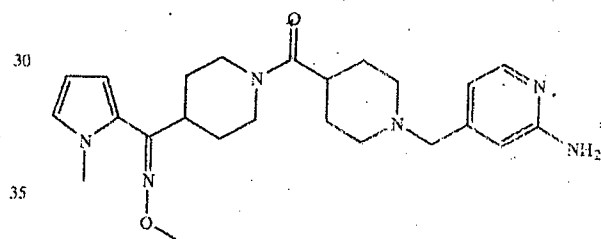
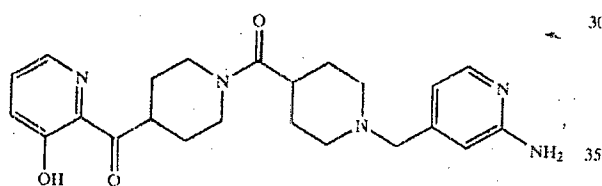
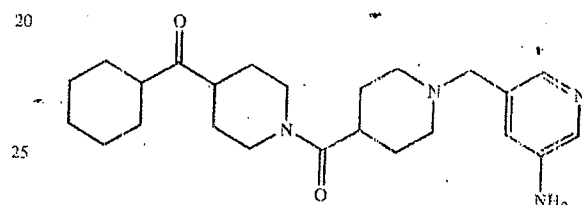
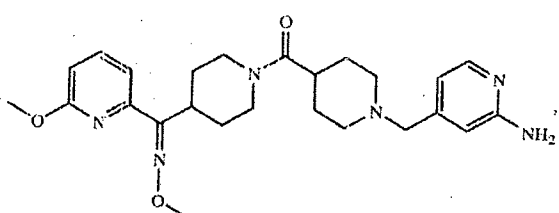
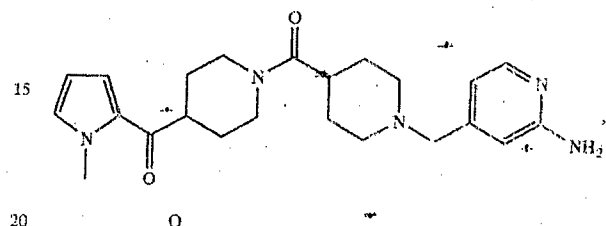
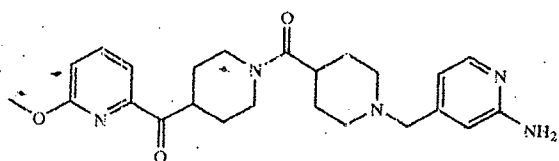
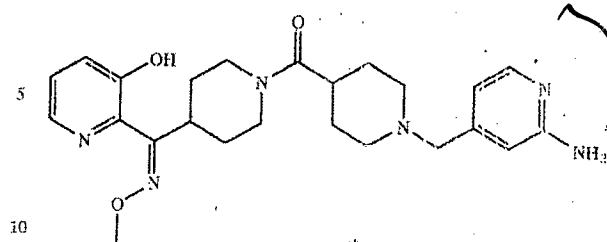
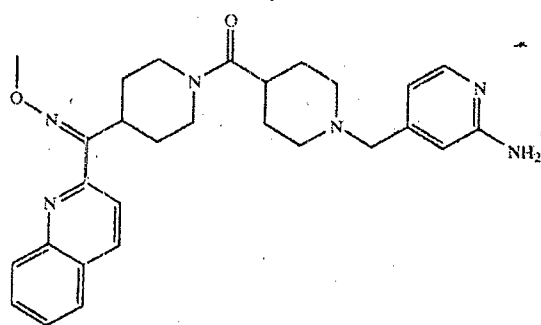


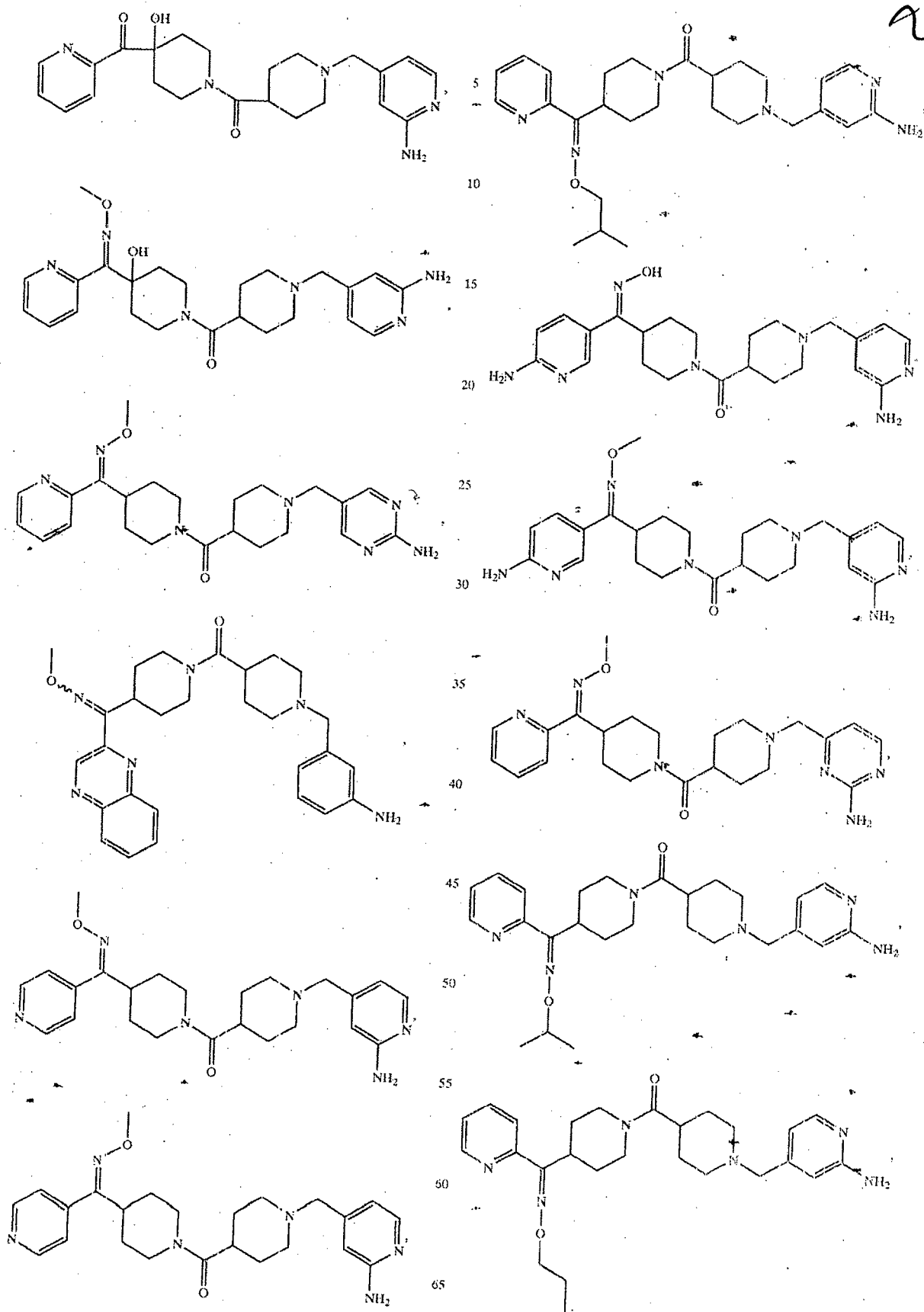
36 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformed por:

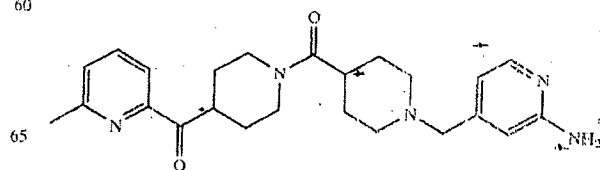
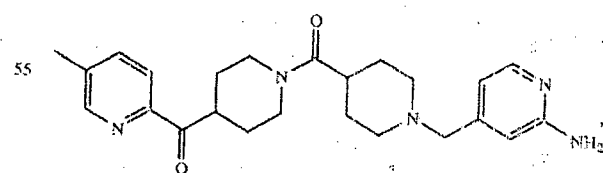
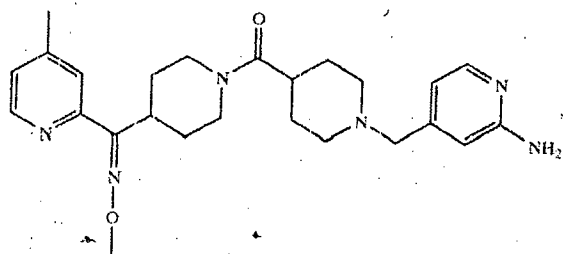
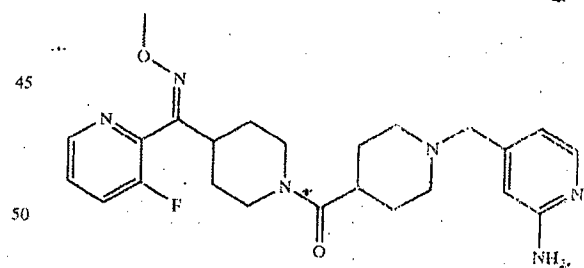
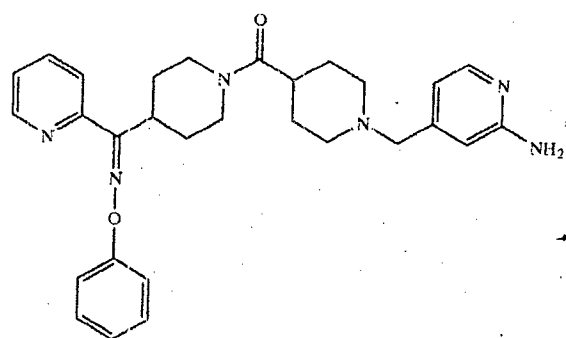
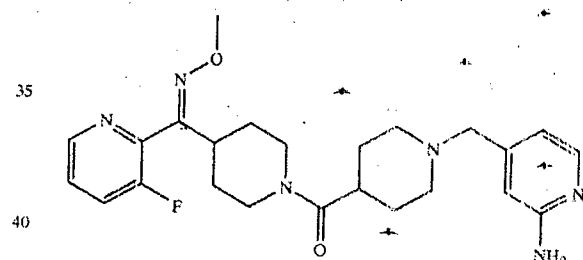
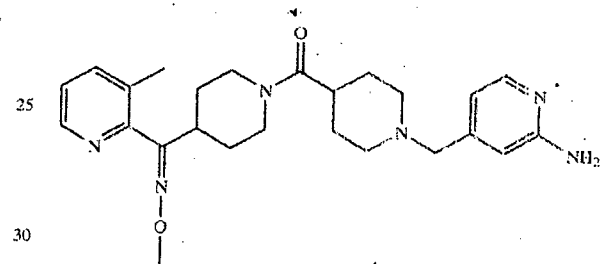
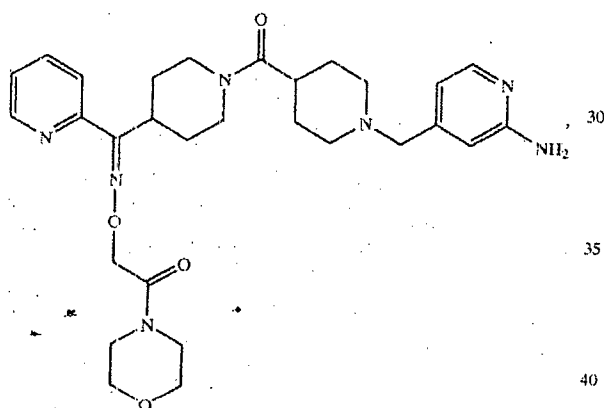
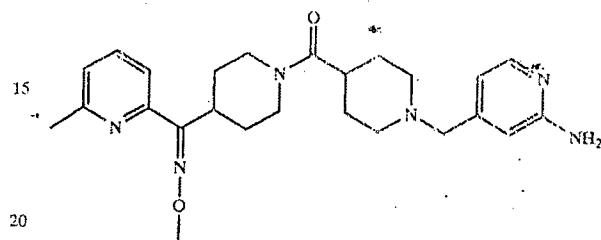
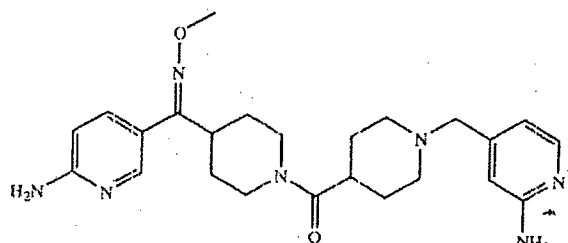
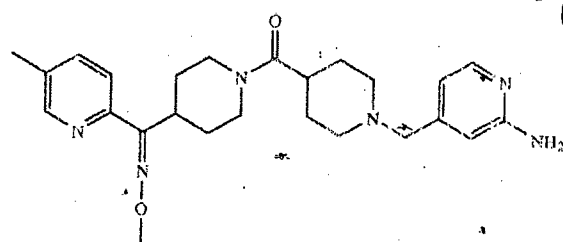
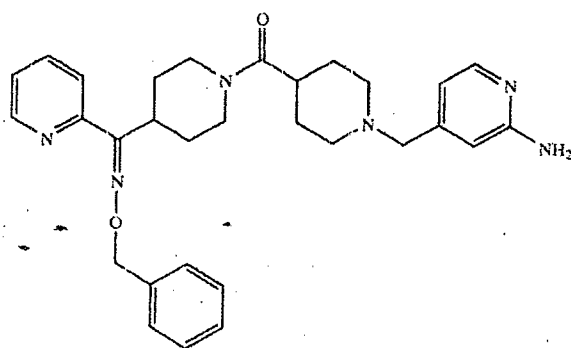


257

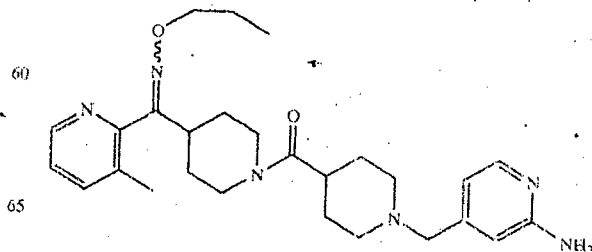
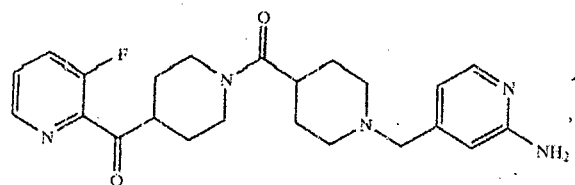
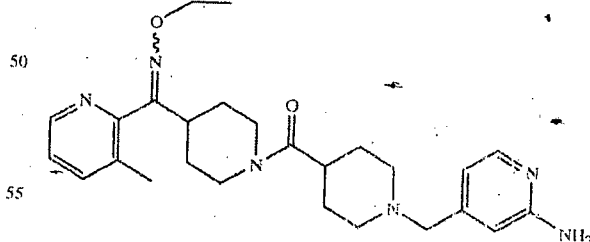
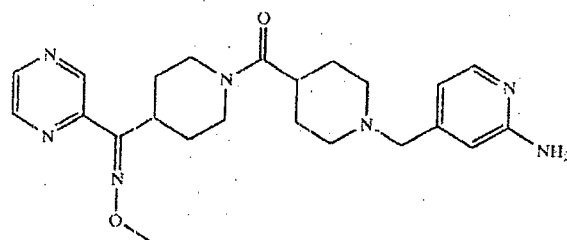
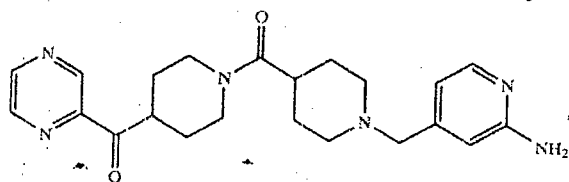
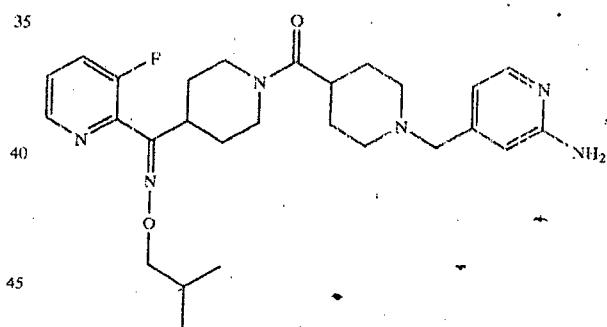
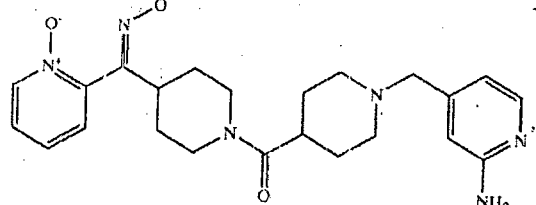
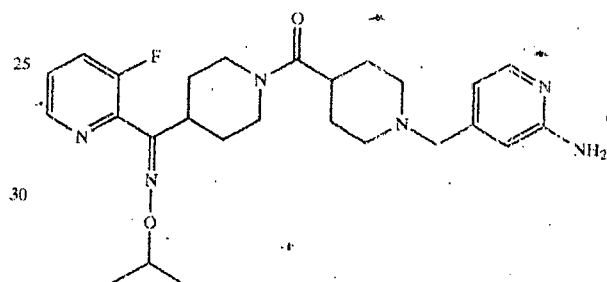
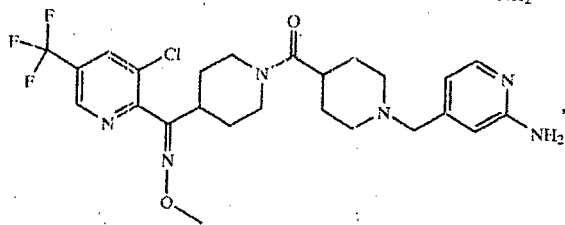
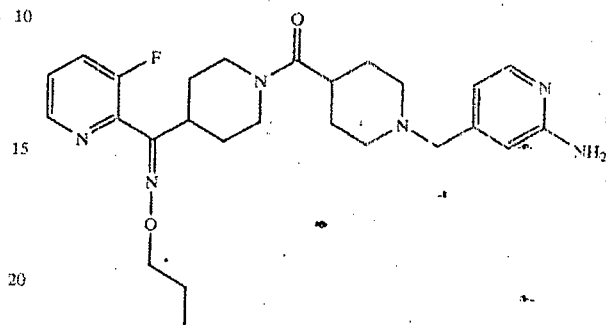
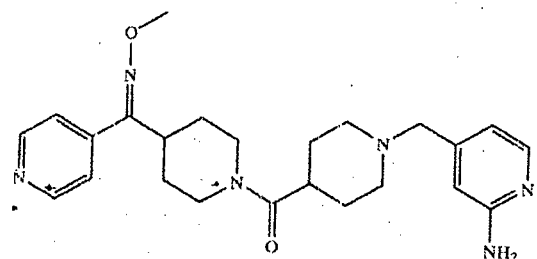
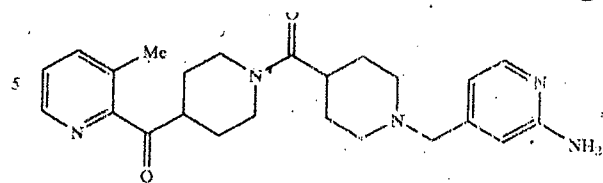
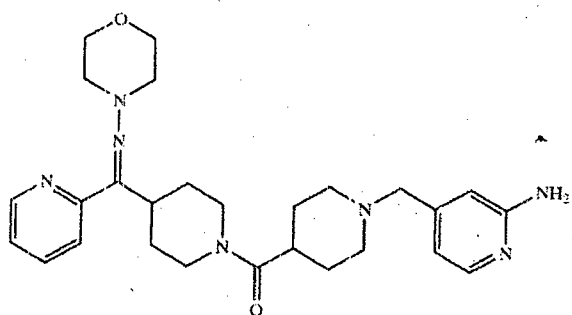


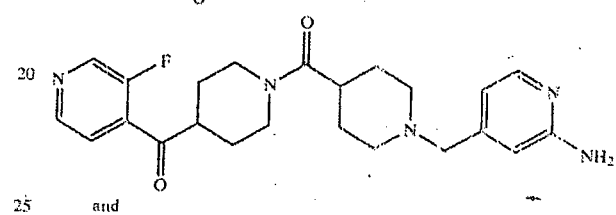
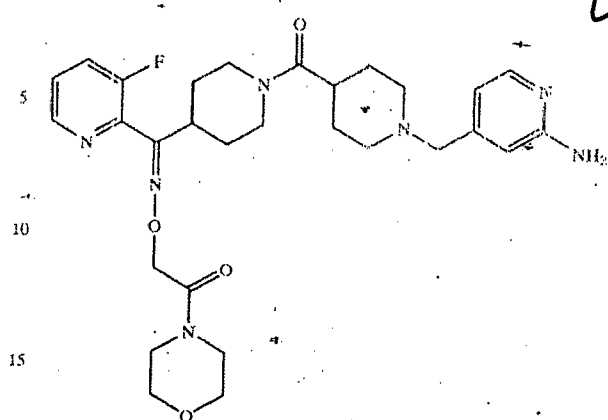
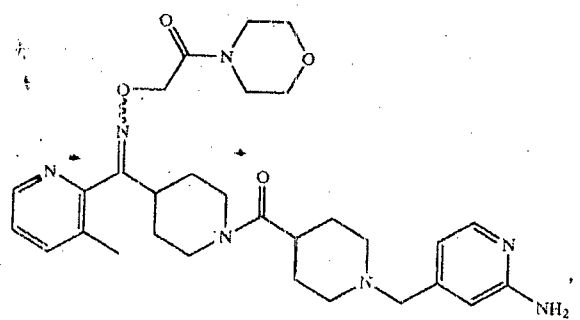
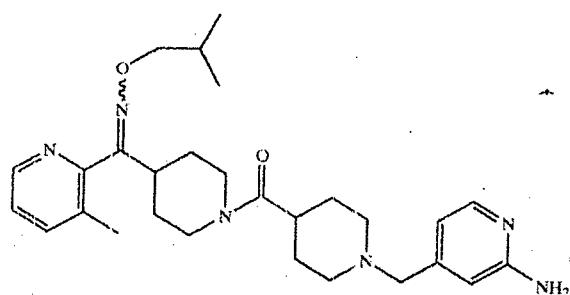
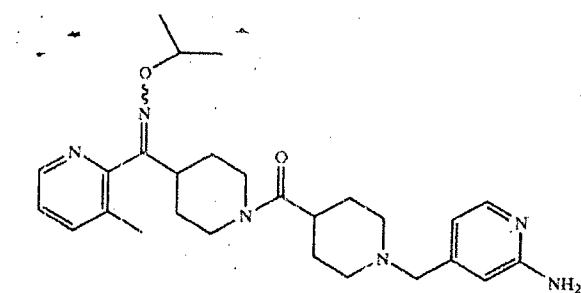




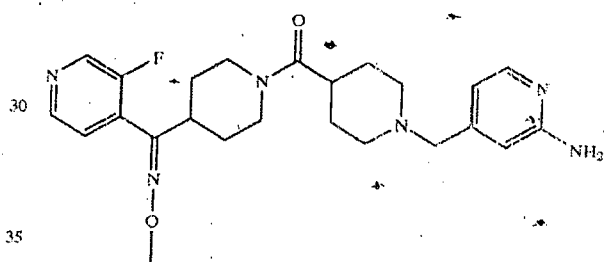


221





and



* * * * *