

Q.F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-76759

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO NOVEDADOS INVENTORES DE LA GAMMA
SECRETASA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/45/23

71. SOLICITANTE SCHERING CORPORATION y PHARMACEUTICALS
DISCOVERY, INC

DOMICILIO 2000 Gillingham Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 y
3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, NJ 08512 E.U.A.

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE

22. BOGOTA, D.C., _____

45

OLARTE RAISBECK



02
SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 04076733 00000000 Folios: 274
Fecha CRE: 2004-08-06 16:58:49
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION y
PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY, INC.
Dirección: 2000 Gallopig Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-
0530, y 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, NJ 08512 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Kenilworth y Cranbury
E.U.A.
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
100 N°. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/03471 Fecha 05 de Febrero de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/066592 Fecha 14 de Agosto de 2003

6

Título (54) NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA GAMMA SECRETASA.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 211/96

A61K 31/4523 - 31/10

8

Prioridad

SI

☒

N



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 6, 2002

(31) Número de Solicitud

60/355,618

9

Comprobante de pago No. 60,560

Fecha 03 de Agosto de 2004

02

0

ANEX S

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No.

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

Arte final 12 x 12.

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENT RES PCT/US03/03471

DMITRI A. PISSARNITSKI
236 Spruce Mill Lane Scotch Plains,
New Jersey 07076.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: RUSA

HUBERT B. JOSIEN
317 Monroe Street, Apt. #3 Hoboken,
New Jersey 07030.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: FRANCESA

ELIZABETH M. SMITH
166 Grove Avenue Verona,
New Jersey 07044
Estados Unidos de América
Nacionalidad: CANADIENSE

JOHN W. CLADER
428 North Union Avenue Cranford,
New Jersey 07016
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

THEODROS ASBEROM
17 Stone Drive West Orange,
New Jersey 07052
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

TAO GUO
1606 Dahlia Circle Dayton,
New Jersey 08810
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

DOUGLAS W. HOBBS
1330 University Drive Yardley,
Pennsylvania 19067
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

04

SUPERINTENDENCIA Y CREDITO
Radicacion : 04076759 00000000 Folios: 274
Fecha (G2): 2004-08-06 16:56:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: E020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 60,360
FECHA : AGOSTO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VT. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23290409	02/08/2004	4,607,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50095-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

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

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

PODER DE REPRESENTACIÓN

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

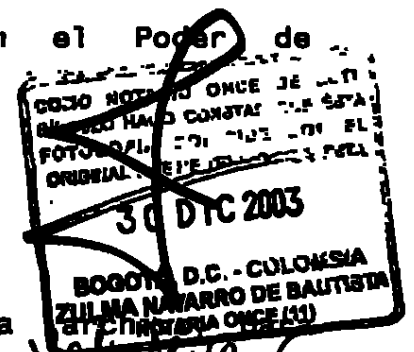
CERTIFICADO NOTARIAL

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

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

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

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



copia

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

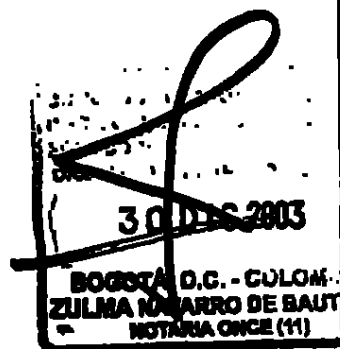
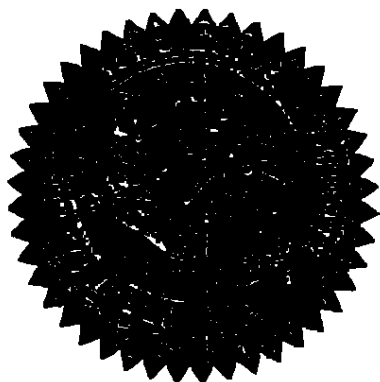
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-6200
Fax: +57-1 838-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

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

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

New Jersey 07033-0532, U.S.A.

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

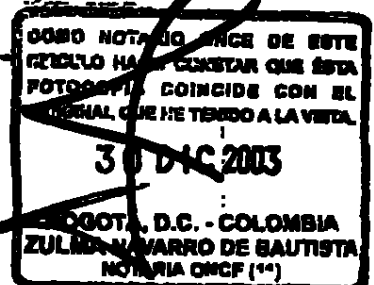
Signature/Firma:


Edward H. Huxer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
FAX: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, August 7, 2003

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That Edward H. Mazer

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

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

suscribió el documento que antecede.

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

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

3. That SCHERING CORPORATION having its principal place of business located in 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A., está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

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

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

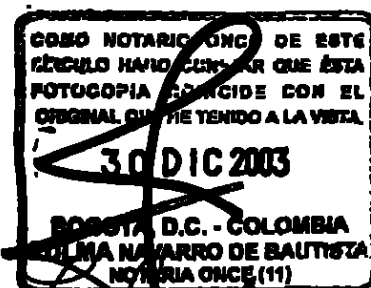
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

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

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

PUBLIC (Signature):

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



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066592 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/96,
401/12, A61K 31/4427, A61P 25/18

(21) International Application Number: PCT/US03/03471

(22) International Filing Date: 5 February 2003 (05.02.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/355,618 6 February 2002 (06.02.2002) US

(71) Applicants: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US). PHARMACOPEDIA, INC. [US/US]; 3000 Eastpark
Boulevard, Cranbury, NJ 08512 (US).

(72) Inventors: PISSARNITSKI, Dmitri, A.; 236 Spruce Mill
Lane, Scotch Plains, NJ 07076 (US). JOSIEN, Hubert, B.;
317 Monroe Street, #3, Hoboken, NJ 07030 (US). SMITH,
Elizabeth, M.; 166 Grove Avenue, Verona, NJ 07044 (US).
CLADER, John, W.; 428 North Union Avenue, Cranford,
NJ 07016 (US). ASBEROM, Theodoros; 17 Stone Drive,
West Orange, NJ 07052 (US). GUO, Tao; 1606 Dahlia Cir-
cle, Dayton, NJ 08810 (US). HOBBS, Douglas, W.; 1330
University Drive, Yardley, PA 19067 (US).

(74) Agent: KALYANARAMAN, Palalyur, S.; SCHERING
CORPORATION, Patent Department K-6-1 1990, 2000
Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (national): AL, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NZ, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR, OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR, OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

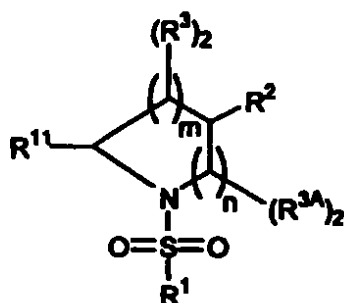
Published:

- with international search report

[Continued on next page]

WO 03/066592 A1

(54) Title: GAMMA SECRETASE INHIBITORS



(57) Abstract: This invention discloses novel gamma secretase inhibitors of the formula: (Chemical formula should be inserted here as it appears on abstract in paper form) wherein: R1 is a substituted aryl or substituted heteroaryl group; R2 is an R1 group, alkyl, -X(CO)Y, or alkylene-X(CO)Y wherein X and Y are as defined herein; each R3 and each R3A are independently H, or alkyl; R11 is aryl, heteroaryl, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, arylethylalkyl, heteroarylalkyl, heteroarylcycloalkyl, arylheterocycloalkyl, or alkoxyalkyl. Also disclosed is a method of treating Alzheimer's Disease using one or more compounds of the invention.



— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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

CN01538K

5

GAMMA SECRETASE INHIBITORS

10 This application claims priority from provisional application Serial No. 60/355,618 filed February 6, 2002.

BACKGROUND

15 WO 00/50391, published August 13, 2000, discloses compounds having a sulfonamide moiety that are useful for the treatment and prevention of Alzheimer's Disease and other diseases relating to the deposition of amyloid protein.

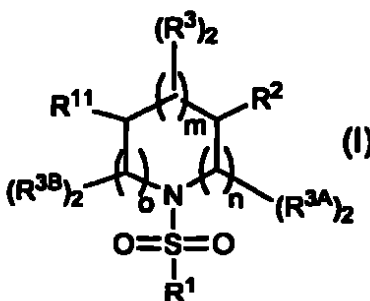
In view of the present interest in the treatment or prevention of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's Disease, a welcome contribution to the art would be compounds for use in such treatment or prevention. This invention provides such a contribution.

20

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides compounds that are inhibitors (e.g., antagonists) of Gamma Secretase and have the formula:

25



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

- 2 -

(A) R^1 is selected from the group consisting of:

- (1) unsubstituted aryl;
- (2) aryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;
- (3) unsubstituted heteroaryl; and
- 5 (4) heteroaryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;

(B) R^2 is selected from the group consisting of:

- (1) alkyl;
- (2) $-X(CO)Y$;
- (3) $-(C_1-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$;
- 10 (4) $-(C_0-C_6)\text{alkylene}-(C_2-C_6)\text{cycloalkylene}-(C_0-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$;
- (5) aryl;
- (6) aryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;
- (7) heteroaryl;
- (8) heteroaryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;
- 15 (C) Each R^3 is independently selected from the group consisting of:
 - (1) H, and
 - (2) alkyl, and
- (D) Each R^{3A} and R^{3B} are independently selected from the group consisting of:
 - (1) H; and
 - 20 (2) alkyl;
- (E) R^5 is independently selected from the group consisting of:
 - (1) halo;
 - (2) $-CF_3$;
 - (3) $-OH$;
 - 25 (4) $-O\text{alkyl}$;
 - (5) $-OCF_3$;
 - (6) $-CN$;
 - (7) $-NH_2$;
 - (8) $-CO_2\text{alkyl}$;
 - 30 (9) $-CONR^6R^7$;
 - (10) $-\text{alkylene}-NR^6R^7$;
 - (11) $-NR^6CO\text{alkyl}$;
 - (12) $-NR^6CO\text{aryl}$;
 - (13) $-NR^6CO\text{heteroaryl}$; and

(14) $-NR^6CONR^6R^7$;

(F) X is selected from the group consisting of:

(1) $-O-$;

(2) $-NH-$;

5 (3) $-Nalkyl$; and

(4) $-Oalkylene$;

(G) Y is selected from the group consisting of:

(1) $-NR^6R^7$;

(2) $-N(R^3)(CH_2)_bNR^6R^7$ wherein b is 2-6;

10 (3) unsubstituted aryl;

(4) unsubstituted heteroaryl;

(5) $-alkyl$;

(6) $-cycloalkyl$;

(7) unsubstituted arylalkyl;

15 (8) unsubstituted arylcycloalkyl;

(9) unsubstituted heteroarylalkyl;

(10) unsubstituted heteroarylalkylcycloalkyl;

(11) unsubstituted arylheterocycloalkyl;

(12) substituted aryl;

20 (13) substituted heteroaryl;

(14) substituted arylalkyl;

(15) substituted arylcycloalkyl;

(16) substituted heteroarylalkyl;

(17) substituted heteroarylalkylcycloalkyl; and

25 (18) substituted arylheterocycloalkyl;

wherein the aryl moiety in said substituted groups (12), (14), (15) and (18) of said Y group, and the heteroaryl moiety in said substituted groups (13), (16), and (17) of said Y group, are substituted with one or more (e.g., 1 to 3) substituents independently selected from the group consisting of:

(a) halo;

(b) $-CF_3$;

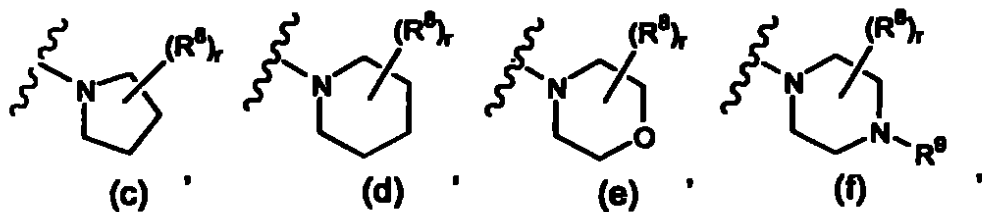
(c) $-OH$;

(d) $-Oalkyl$;

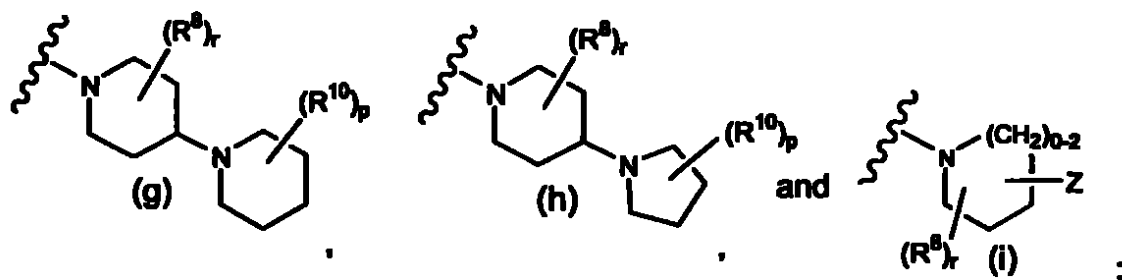
- 4 -

- (e) $-\text{OCF}_3$;
 (f) $-\text{CN}$;
 (g) $-\text{NH}_2$;
 (h) $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{alkyl}$;
 5 (i) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;
 (j) $-(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{alkylene-NR}^6\text{R}^7$;
 (k) $-\text{NR}^6\text{COalkyl}$;
 (l) $-\text{NR}^6\text{COaryl}$;
 (m) $-\text{NR}^6\text{COheteroaryl}$; and
 10 (n) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$;

or Y is selected from the group consisting of:

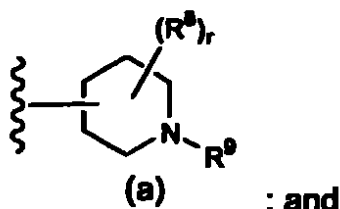


15

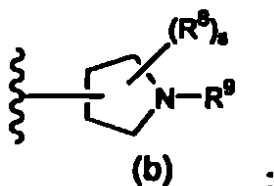


- (H) R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of
 (1) H;
 20 (2) alkyl;
 (3) cycloalkyl;
 (4) arylalkyl;
 (5) heteroarylalkyl;
 (6)

- 5 -



(7)



- 5 (I) Each R^8 is independently selected from the group consisting of:
- (1) alkyl; and
 - (2) alkyl substituted with 1 to 4 hydroxy groups;
- (J) Each R^9 is independently selected from the group consisting of:
- (1) H;
 - 10 (2) alkyl;
 - (3) alkyl substituted with 1 to 4 hydroxy groups;
 - (4) cycloalkyl;
 - (5) cycloalkyl substituted with 1 to 4 hydroxy groups;
 - (6) arylalkyl;
 - 15 (7) heteroarylalkyl;
 - (8) $-C(O)Oalkyl$;
 - (9) alkylene-O-alkylene-OH (preferably, $-(C_2-C_6)alkylene-O-(C_1-C_6)alkylene-OH$, most preferably $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OH$);
 - (10) aryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups; and
 - 20 (11) heteroaryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;
 - (12) unsubstituted heteroaryl;
 - (13) unsubstituted aryl; and
 - (14) $-alkylene-C(O)Oalkyl$ (e.g., $-(C_1-C_6)alkylene-C(O)O(C_1-C_6)alkyl$);
- (K) Each R^{10} is independently selected from the group consisting of:
- 25 (1) H; and
 - (2) alkyl;
- (L) R^{11} is selected from the group consisting of:
- (1) unsubstituted aryl;

- 6 -

- (2) substituted aryl;
- (3) unsubstituted heteroaryl,
- (4) alkyl;
- (5) cycloalkyl;
- 5 (6) unsubstituted arylalkyl;
- (7) unsubstituted arylcycloalkyl,
- (8) unsubstituted heteroarylalkyl;
- (9) unsubstituted heteroarylalkyl;
- (10) unsubstituted arylheterocycloalkyl;
- 10 (11) alkoxyalkyl;
- (12) substituted heteroaryl;
- (13) substituted arylalkyl;
- (14) substituted arylcycloalkyl;
- (15) substituted heteroarylalkyl;
- 15 (16) substituted arylheterocycloalkyl;

wherein the aryl moiety in said substituted groups (2), (13), (14) and (16) of said R¹¹ group, and the heteroaryl moiety in said substituted groups (12) and (15) of said R¹¹ group, are substituted with one or more (e.g., 1 to 3) substituents independently selected from the group consisting of:

- (a) halo;
- (b) -CF₃;
- (c) -OH;
- (d) -Oalkyl;
- 25 (e) -OCF₃;
- (f) -CN;
- (g) -NH₂;
- (h) -CO₂(C₁-C₆)alkyl;
- (i) -CONR⁶R⁷;
- 30 (j) -(C₁-C₆)alkylene-NR⁶R⁷;
- (k) -NR⁶COalkyl;
- (l) -NR⁶COaryl;
- (m) -NR⁶COheteroaryl; and
- (n) -NR⁶CONR⁶R⁷;

- 7 -

- (M) m is 0 to 3, and n is 0 to 3, o is 0-3, such that m+n+o is 1, 2, 3 or 4;
- (N) p is 0 to 4;
- (O) r is 0 to 4;
- (P) s is 0 to 3; and
- 5 (Q) Z is selected from the group consisting of:
- (1) unsubstituted heterocycloalkyl;
- (2) substituted heterocycloalkyl;
- (3) -NH₂;
- (4) -NH(alkyl);
- 10 (5) -N(alkyl)₂ wherein each alkyl is the same or different;
- (6) -NH(unsubstituted cycloalkyl);
- (7) -NH(substituted cycloalkyl);
- (8) -N(alkyl)(unsubstituted cycloalkyl);
- (9) -N(alkyl)(substituted cycloalkyl);
- 15 (10) -NH(unsubstituted aralkyl);
- (11) -NH(substituted aralkyl);
- (12) -N(alkyl)(aralkyl);
- (13) -NH(unsubstituted heterocycloalkyl);
- (14) -NH(substituted heterocycloalkyl);
- 20 (15) -N(alkyl)(unsubstituted heterocycloalkyl);
- (16) -N(alkyl)(substituted heterocycloalkyl);
- (17) -NH(unsubstituted heteroaralkyl);
- (18) -NH(substituted heteroaralkyl);
- (19) -NH-alkylene-(unsubstituted cycloalkyl);
- 25 (20) -NH-alkylene-(substituted cycloalkyl);
- (21) -N(alkyl)alkylene-(unsubstituted cycloalkyl);
- (22) -N(alkyl)alkylene-(substituted cycloalkyl);
- (23) -NHalkylene-(unsubstituted heterocycloalkyl);
- (24) -NHalkylene-(substituted heterocycloalkyl);
- 30 (25) -N(alkyl)alkylene-(unsubstituted heterocycloalkyl);
- (26) -N(alkyl)alkylene-(substituted heterocycloalkyl);
- (27) unsubstituted benzofused heterocycloalkyl (e.g., structures o and ab); and
- (28) substituted benzofused heterocycloalkyl;

- 8 -

wherein said substituted heterocycloalkyl moiety of substituents (2), (14), (16), (24), (26) and (27) of group Z, and said substituted cycloalkyl moiety of substituents (7), (9), (20) and (22) of group Z, and said substituted aryl moiety of substituent (11) of group Z, and said substituted heteroaryl moiety of substituent (18) of group Z, are substituted with 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of:

- (a) alkyl;
- (b) -OH;
- (c) -Oalkyl;
- 10 (d) -O(CO)alkyl;
- (e) -O(CO)aryl;
- (f) -NH₂;
- (g) -NH(alkyl);
- (h) -N(alkyl)₂ wherein each alkyl is the same or different;
- 15 (i) -NH(CO)alkyl;
- (j) -N(alkyl)(CO)alkyl;
- (k) -NH(CO)aryl;
- (l) -N(alkyl)(CO)aryl;
- (m) -COalkyl;
- 20 (n) -COaryl;
- (o) -CONH₂;
- (p) -CONH(alkyl);
- (q) -CON(alkyl)₂ wherein each alkyl is the same or different;
- (r) -COOalkyl;
- 25 (s) -alkylene-C(O)Oalkyl (e.g., -(C₁-C₃)alkylene-C(O)O(C₁-C₆)alkyl);
- (t) piperidinyl;
- (u) pyrrolidinyl;
- (v) 1,1-ethylenedioxy;
- (w) aryl;
- 30 (x) heteroaryl; and
- (y) -O-CH₂CH₂-O-wherein both oxygen atoms are bound to the same carbon atom, and provided that the aryl and heteroaryl moieties of said Z group are not substituted with said -O-CH₂CH₂-O- group.

- 9 -

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more compounds of formula I (generally one compound) and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

5 This invention also provides a method for inhibiting gamma-secretase comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds (generally one compound) of formula I to a patient in need of treatment.

10 This invention also provides a method of treating one or more neurodegenerative diseases comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds (generally one compound) of formula I to a patient in need of treatment.

15 This invention also provides a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain) comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds (generally one compound) of formula I to a patient in need of treatment.

20 This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds (generally one compound) of formula I to a patient in need of treatment.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein the following terms have the following meanings unless otherwise defined:

25 AcOEt represents: ethyl acetate;

AcOH represents: acetic acid;

alkoxy: represents a -Oalkyl group wherein alkyl is as defined below;

30 alkoxyalkyl: represents an alkoxy group as defined above bound to an alkyl group as defined below, wherein said alkoxyalkyl group is bound by the alkyl moiety to a part of a molecule (e.g., the alkyl moiety is bound to a part of a compound of this invention);

alkyl: represents straight and branched carbon chains and contains from one to twenty carbon atoms, preferably one to six carbon atoms, said alkyl group being optionally substituted with one or more (e.g., 1, 2 or 3) substituents

independently selected from the group consisting of: (1) halo; (2) -OH; (3) -O(alkyl), preferably -O((C₁-C₆)alkyl), and most preferably -OCH₃; (4) -NH₂; (5) -NH(alkyl), preferably -NH((C₁-C₆)alkyl), and most preferably -NHCH₃; (6) -N(alkyl)₂ wherein each alkyl group is independently selected, preferably -N((C₁-C₆)alkyl)₂ wherein each
 5 alkyl group is independently selected, and most preferably -N(CH₃)₂; and (7) -S(alkyl), preferably -S((C₁-C₆)alkyl), and most preferably -SCH₃;

alkylene: represents a -(CH₂)_q- group wherein q is 1 to 20, generally 1 to 6 and more usually 1 to 4, optionally one or more (e.g., 1 to 3, or 1 to 2) hydrogens in said alkylene group can be replaced with the same or different alkyl group (preferably
 10 -(C₁-C₆)alkyl, most preferably -(C₁ to C₃)alkyl, more preferably -(C₁-C₂)alkyl) such that the total number of carbons in the entire alkylene group is 2 to 20, also said alkylene group can be optionally substituted with one or more (e.g., 1 to 3) substituents independently selected from the group consisting of: (1) halo; (2) -OH; (3) -O(alkyl), preferably -O((C₁-C₆)alkyl), and most preferably -OCH₃; (4) -NH₂; (5) -NH(alkyl),
 15 preferably -NH((C₁-C₆)alkyl), and most preferably -NHCH₃; (6) -N(alkyl)₂ wherein each alkyl group is independently selected, preferably -N((C₁-C₆)alkyl)₂ wherein each alkyl group is independently selected, and most preferably -N(CH₃)₂; and (7) -S(alkyl), preferably -S((C₁-C₆)alkyl), and most preferably -SCH₃;

ar: represents aryl as defined below;

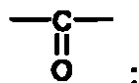
20 aralkyl (arylalkyl): represents an aryl group, as defined below, bound to an alkyl group, as defined above, wherein said aralkyl group is bound by the alkyl moiety to a part of a molecule (e.g., the alkyl moiety is bound to a part of a compound of this invention);

25 aryl: represents a carbocyclic group comprising from 6 to 15 carbon atoms and having at least one aromatic ring (e.g., phenyl, naphthyl, phenanthryl, tetrahydronaphthyl or indanyl, and preferably phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl and indanyl), with all available substitutable carbon atoms of the carbocyclic group being intended as possible points of attachment of the aryl group; said carbocyclic group being optionally substituted with one or more (e.g., 1 to 3) substituents
 30 independently selected from the group consisting of: (1) halo; (2) alkyl (preferably -(C₁ to C₆)alkyl); (3) -OCF₃; (4) hydroxy; (5) alkoxy (preferably -(C₁ to C₆)alkoxy); (6) -CN; (7) -CF₃; (8) amino (-NH₂); (9) alkylamino; (10) dialkylamino (wherein each alkyl group is independently selected), (11) aryl (preferably phenyl) (provided that if this aryl group is optionally substituted with one or more aryl groups these latter aryl

- 11 -

groups are not further substituted with aryl groups); (12) aralkoxy (provided that if the aryl moiety of said aralkoxy (i.e., arylalkoxy) group is optionally substituted with one or more aryl groups these latter aryl groups are not further substituted with aryl groups); (13) aryloxy (preferably phenoxy) (provided that if the aryl moiety of said aryloxy group is optionally substituted with one or more aryl groups these latter aryl groups are not further substituted with aryl groups); (14) $-S(O)_a$ -aryl, wherein a is 0-2, (provided that if the aryl moiety of said $-S(O)_a$ -aryl group is optionally substituted with one or more aryl groups these latter aryl groups are not further substituted with aryl groups); (15) $-COOR^{15}$, wherein said R^{15} represents H, alkyl, aryl (provided that if said aryl moiety is optionally substituted with one or more aryl containing groups these latter aryl containing groups are not further substituted with aryl containing groups), or aralkyl (e.g., benzyl) (provided that if said aryl moiety of said aralkyl group is optionally substituted with one or more aryl containing groups these latter aryl containing groups are not further substituted with aryl containing groups); and (16) $-NO_2$; preferably, said optional substituents are independently selected from the group consisting of: (1) halo; (2) $-CF_3$; (3) alkyl, preferably $-(C_1 \text{ to } C_6)\text{alkyl}$; (4) alkoxy, preferably $-(C_1 \text{ to } C_6)\text{alkoxy}$; (5) $-OCF_3$, (6) $-NH_2$, and (7) $-CN$;

(CO) or C(O): represents the group



cycloalkyl: represents a cyclic alkyl group of 3 to 10 carbon atoms, and preferably 3 to 8 carbon atoms, said cycloalkyl group being optionally substituted with one or more (e.g., 1, 2 or 3) substituents independently selected from the group consisting of: (1) halo; (2) $-OH$; (3) $-O(\text{alkyl})$, preferably $-O((C_1-C_6)\text{alkyl})$, and most preferably $-OCH_3$; (4) $-NH_2$; (5) $-NH(\text{alkyl})$, preferably $-NH((C_1-C_6)\text{alkyl})$, and most preferably $-NHCH_3$; (6) $-N(\text{alkyl})_2$ wherein each alkyl group is independently selected, preferably $-N((C_1-C_6)\text{alkyl})_2$ wherein each alkyl group is independently selected, and most preferably $-N(CH_3)_2$; and (7) $-S(\text{alkyl})$, preferably $-S((C_1-C_6)\text{alkyl})$, and most preferably $-SCH_3$;

DCM represents: dichloromethane;

DEAD represents: diethylazodicarboxylate;

DMF: represents dimethylformamide;

EDCI represents: 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide;

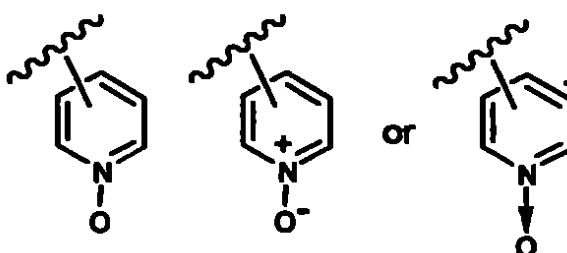
Et_2O represents: diethyl ether;

- 12 -

EtOAc represents: ethyl acetate;

halo represents: fluoro, chloro, bromo and iodo;

heteroaryl: represents a monocyclic, bicyclic or tricyclic group comprising at least one heteroatom (e.g., 1, 2 or 3) independently selected from O, S or N, said heteroatom interrupting a carbocyclic ring structure and having a sufficient number of delocalized pi electrons to provide aromatic character, with the aromatic heterocyclic groups preferably containing from 2 to 14 carbon atoms, e.g., triazolyl, imidazolyl, thienyl, furanyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzothienyl, thiazolyl, indolyl, naphthyridinyl, pyridyl (e.g., 2-, 3- or 4-pyridyl) or pyridyl N-oxide (e.g., 2-, 3- or 4-pyridyl N-oxide), wherein pyridyl N-oxide can be represented as:



and with all available substitutable carbon and heteroatoms of the cyclic group being intended as possible points of attachment of the heteroaryl group, said cyclic group being optionally substituted with one or more (e.g., 1, 2 or 3) groups independently selected from the group consisting of: (1) halo; (2) alkyl (preferably $-(C_1 \text{ to } C_6)\text{alkyl}$); (3) aryl; (4) aralkyl; (5) hydroxy (6) alkoxy (preferably $-(C_1 \text{ to } C_6)\text{alkoxy}$); (7) phenoxy, (8) $-NO_2$; (9) $-CF_3$; (10) $-OCF_3$; (11) $-CN$; (12) amino ($-NH_2$); (13) alkylamino, (14) dialkylamino wherein each alkyl group is independently selected; (15) $-COOR^{15}$ (wherein R^{15} is as defined above); and heteroaryl (provided that if this heteroaryl group, as defined above, is optionally substituted with one or more heteroaryl groups these latter heteroaryl groups are not further substituted with heteroaryl groups); preferably said optional substituents are selected from the group consisting of: (1) halo; (2) $-CF_3$; (3) alkyl, most preferably $-(C_1 \text{ to } C_6)\text{alkyl}$; (4) alkoxy, most preferably $-(C_1 \text{ to } C_6)\text{alkoxy}$; (5) $-OCF_3$; (6) $-NH_2$; and (7) $-CN$;

heteroaralkyl (heteroarylalkyl): represents a heteroaryl group, as defined above, bound to an alkyl group, as defined above, wherein said heteroaralkyl group is bound by the alkyl moiety to a part of a molecule (e.g., the alkyl moiety is bound to a part of a compound of this invention);

- 13 -

heterocycloalkyl: represents a cycloalkyl ring as defined above, having one or more (e.g., 1, 2 or 3) heteroatoms independently selected from: O, S, or -NR¹⁶- wherein R¹⁶ is selected from: H, alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl (e.g., ar(C₁ to C₆)alkyl), or heteroaralkyl (e.g., heteroar(C₁ to C₆)alkyl), preferred heterocycloalkyl rings are

5 piperidiny, piperaziny, morpholiny, and pyrrolidiny;

MeOH represents: methanol;

OTBDMS represents: t-butyldimethylsilyloxy (or t-butyldimethylsilyl ether);

OTBDPS represents: t-butyldiphenylsilyloxy (or t-butyldiphenylsilyl ether);

Ph represents: phenyl;

10 HOBT represents: 1-hydroxybenzotriazole;

TBAF represents: tetrabutylammonium fluoride;

TBDMSCl represents: t-butyldimethylsilyl chloride

TBDPSCl: represents t-butyldiphenylsilylchloride;

TFA: represents trifluoroacetic acid;

15 THF: represents tetrahydrofuran; and

TMS represents: trimethylsilane.

With reference to the number of moieties (e.g., substituents, groups or rings) in a compound, unless otherwise defined, the phrases "one or more" and "at least one" mean that there can be as many moieties as chemically permitted, and the

20 determination of the maximum number of such moieties is well within the knowledge of those skilled in the art. For example, "one or more" or "at least one" can mean 1 to 6 moieties, and generally 1 to 4 moieties, and usually 1 to 3 moieties.

The term "effective amount" or "therapeutically effective amount" as used in the methods, pharmaceutical compositions, claims and elsewhere of this invention

25 means a therapeutically effective amount to achieve the desired therapeutic effect in a suitable patient.

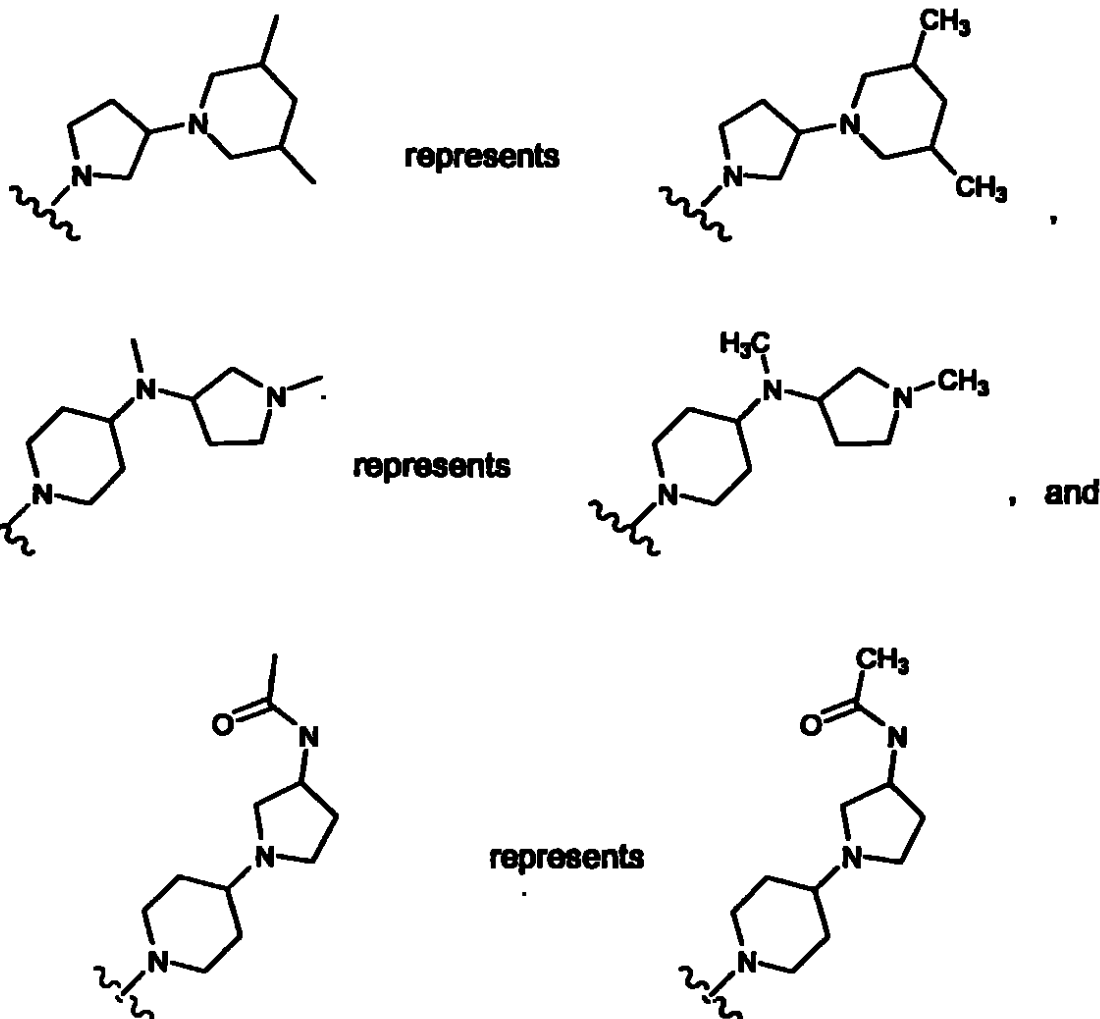
Those skilled in the art will appreciate that the term "neurodegenerative disease" has its commonly accepted medical meaning and describes diseases and conditions resulting from abnormal function of neurons, including neuronal death and

30 abnormal release of neurotransmitters or neurotoxic substances. In this instance it also includes all diseases resulting from abnormal levels of beta amyloid protein. Examples of such diseases include, but are not limited to, Alzheimer's disease, age-related dementia, cerebral or systemic amyloidosis, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, and Down's syndrome.

- 14 -

Lines drawn into the ring systems indicate that the indicated bond may be attached to any of the substitutable ring carbon atoms.

As well known in the art, a bond drawn from a particular atom wherein no moiety is depicted at the terminal end of the bond indicates a methyl group bound through that bond to the atom. For example:



Certain compounds of the invention may exist in different isomeric (e.g., enantiomers and diastereoisomers) forms. The invention contemplates all such isomers both in pure form and in admixture, including racemic mixtures. Enol forms are also included.

The compounds of the invention can be administered as racemic mixtures or enantiomerically pure compounds.

Certain compounds will be acidic in nature, e.g. those compounds which possess a carboxyl or phenolic hydroxyl group. These compounds may form

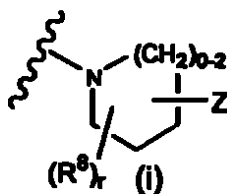
- 15 -

pharmaceutically acceptable salts. Examples of such salts may include sodium, potassium, calcium, aluminum, gold and silver salts. Also contemplated are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

5 Certain basic compounds also form pharmaceutically acceptable salts, e.g., acid addition salts. For example, the pyrido-nitrogen atoms may form salts with strong acid, while compounds having basic substituents such as amino groups also form salts with weaker acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic,
10 fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those in the art. The salts are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt in the conventional manner. The free base forms may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous NaOH,
15 potassium carbonate, ammonia and sodium bicarbonate. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the acid and base salts are otherwise equivalent to their respective free base forms for purposes of the invention.

All such acid and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable
20 salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

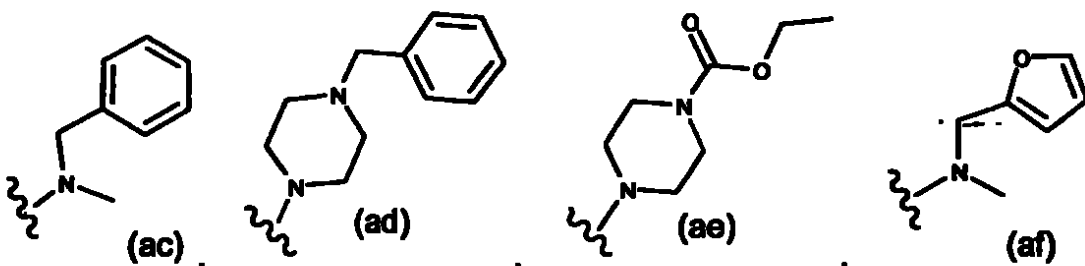
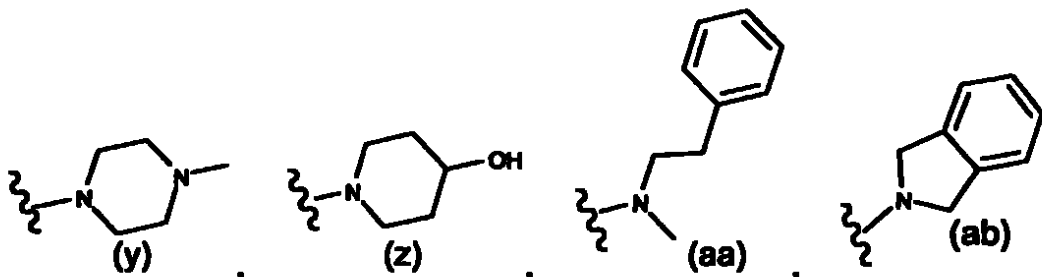
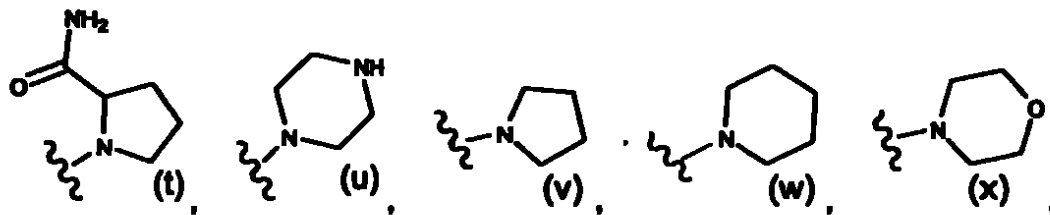
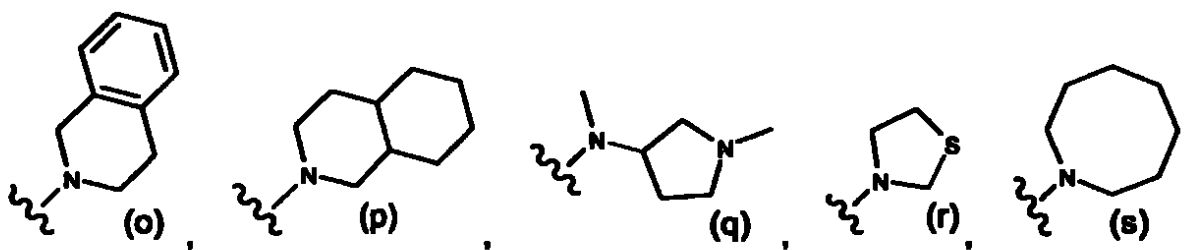
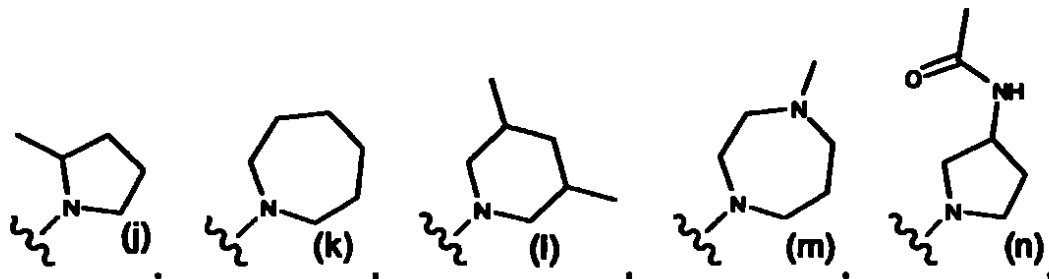
Referring to formula I, examples of Z in the moiety



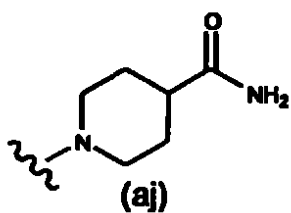
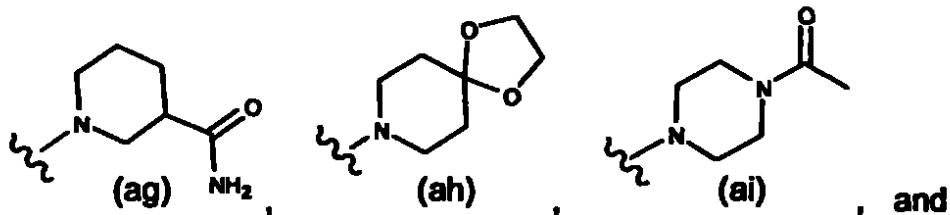
25

include, but are not limited to:

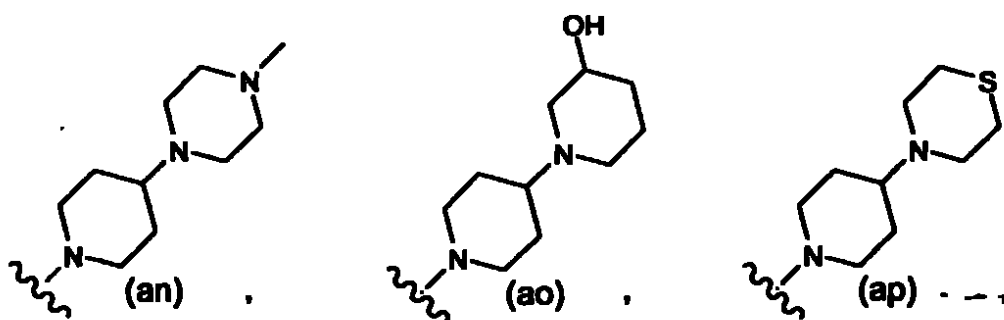
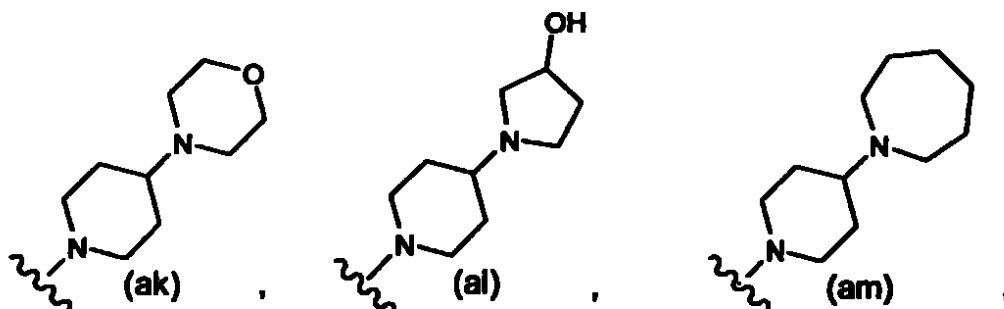
- 16 -



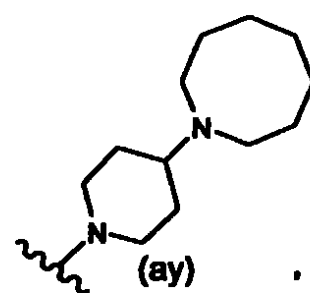
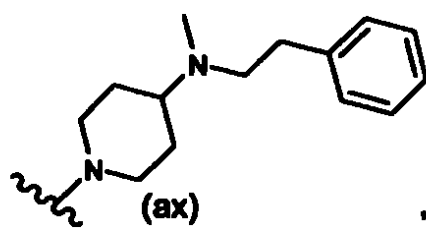
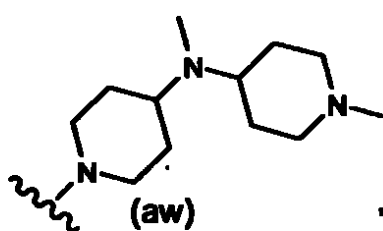
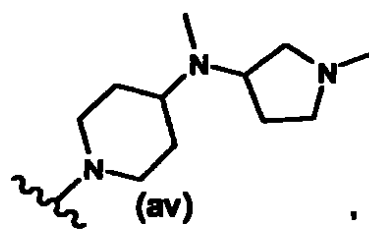
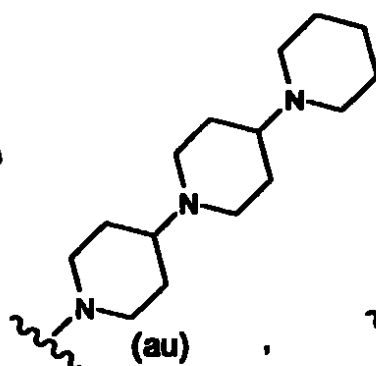
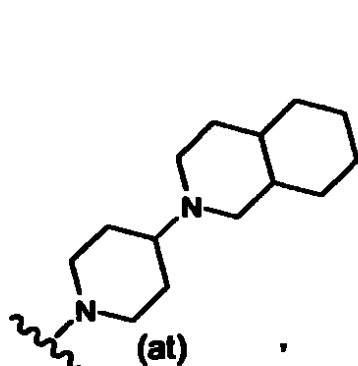
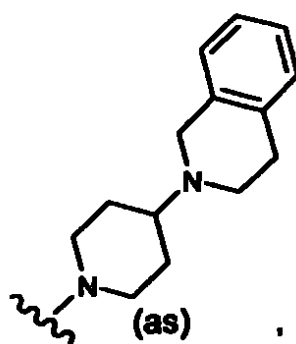
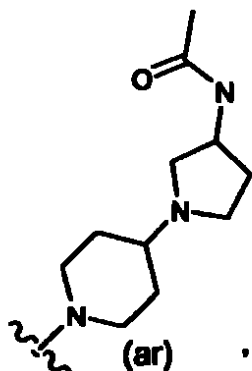
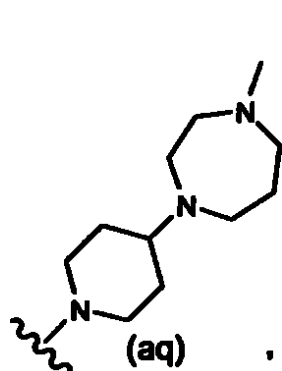
- 17 -



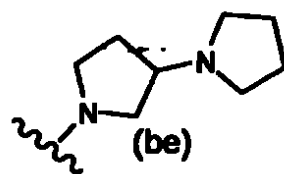
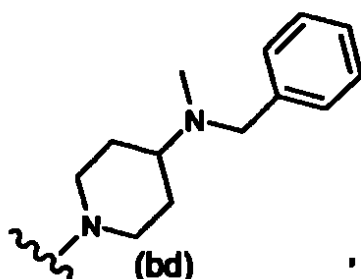
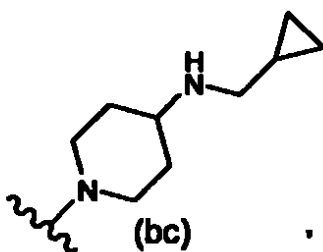
5 Referring to formula I, examples of the Y group in -X-C(O)-Y- or -X-CO-Y- include, but are not limited to:



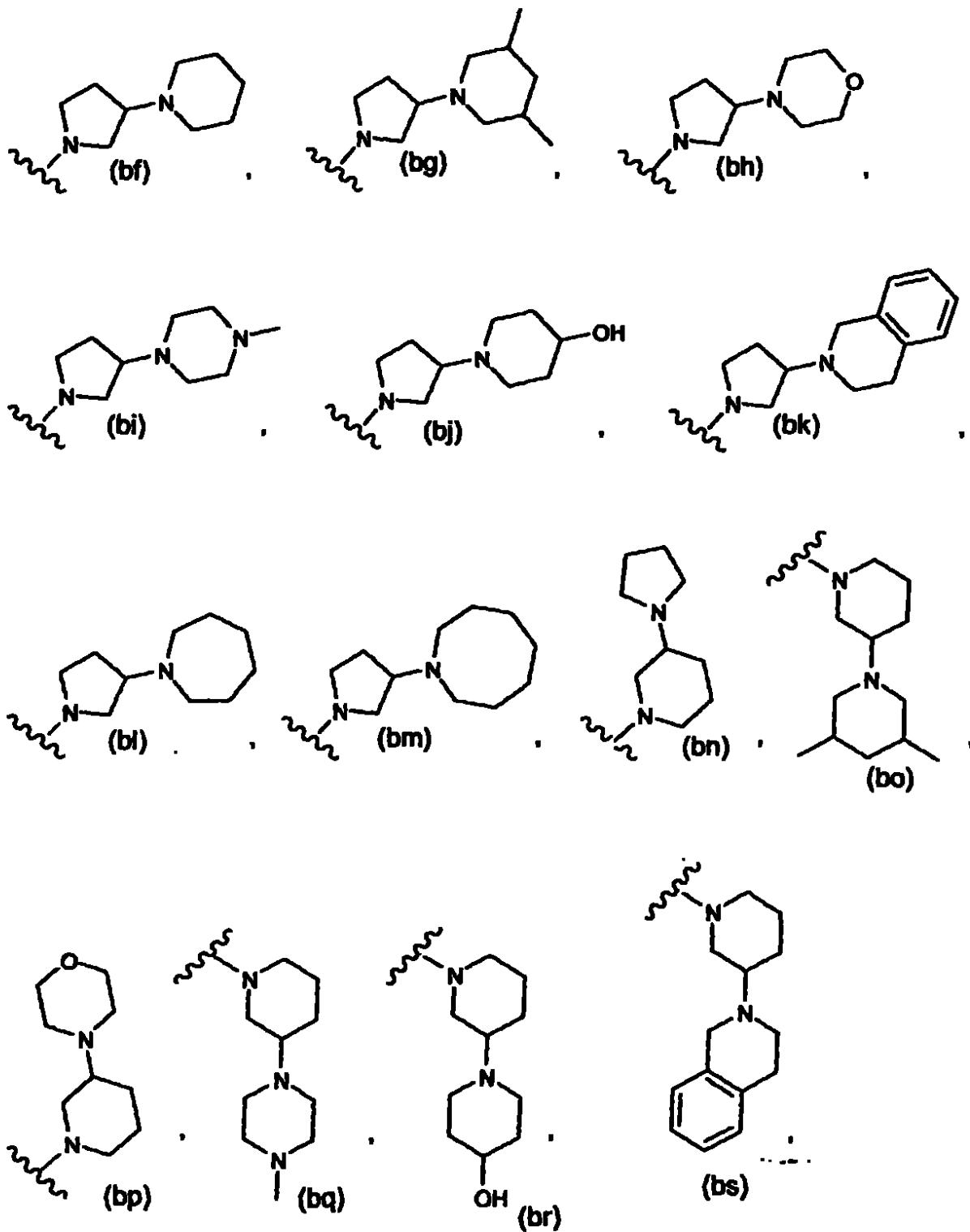
- 18 -



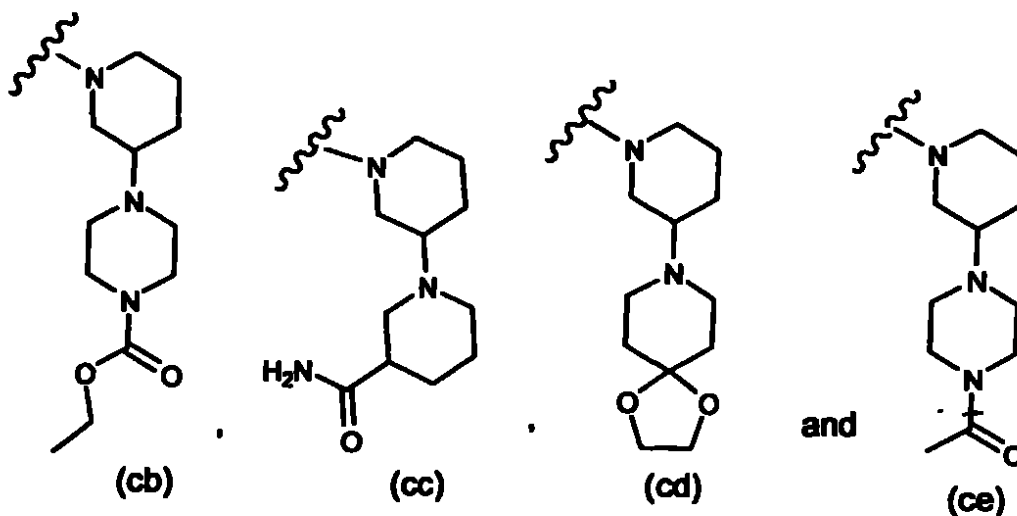
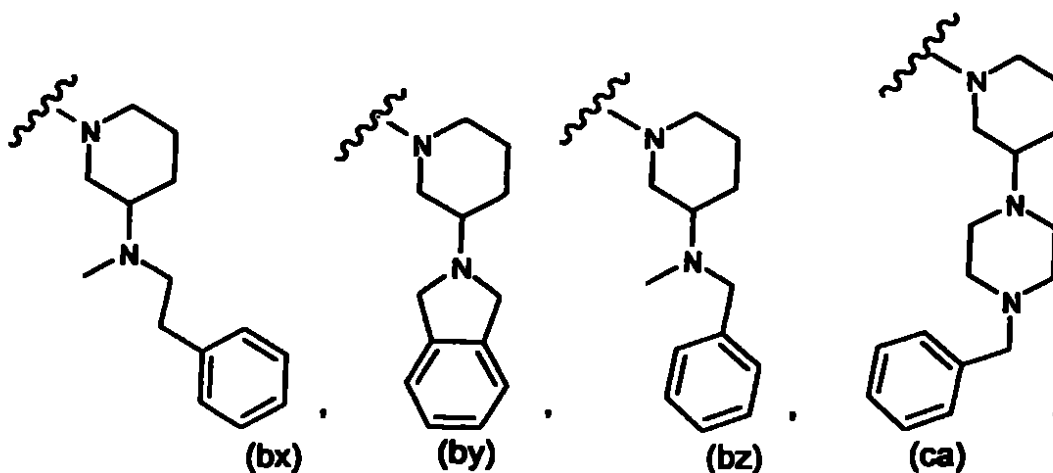
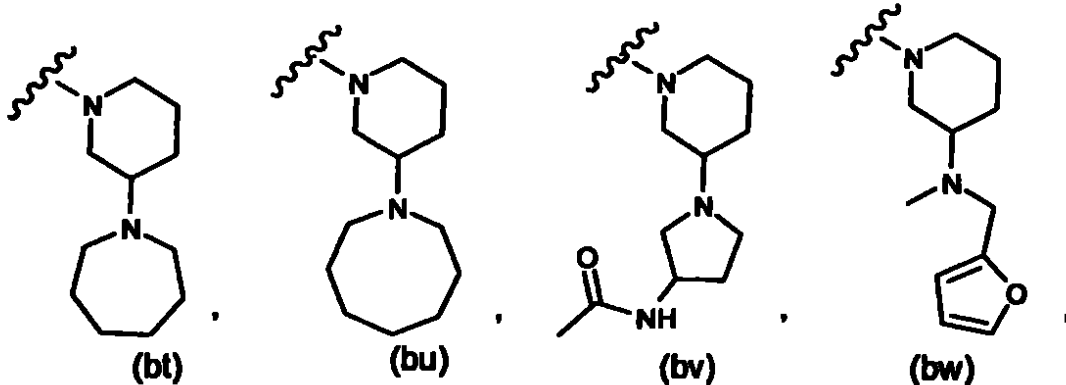
5



- 19 -



- 20 -



5 Preferably R^1 is aryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups, most preferably phenyl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups, and more preferably phenyl substituted with one or more (e.g., 1-3) halo atoms, and still more preferably phenyl substituted with one halo atom, and even still more preferably

10 phenyl substituted with chloro (e.g., p-chlorophenyl).

- 21 -

Preferably n is 0 or 1, o is 0 or 1, and m is 1, 2 or 3, such that $m+n+o$ is 3, and most preferably n and o are independently 0 and m is 3.

Preferably, p is 0 or 1, and most preferably 0.

Preferably, r is 0 or 1, and most preferably 1.

5 Preferably, s is 0.

Preferably, R^2 is $-XC(O)Y$, $-(C_1-C_6)\text{alkylene}-XC(O)Y$, $-\text{CH}(C_1-C_2\text{alkyl})-X-C(O)-Y$ (e.g., $-\text{CH}(\text{CH}_3)-X-C(O)-Y$), or $-C(C_1-C_2\text{alkyl})_2-X-C(O)-Y$ wherein each alkyl is the same or different, $-(C_2-C_6)\text{cycloalkylene}-XC(O)Y$, most preferably $-(C_1-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$ or $-(C_2-C_6)\text{cycloalkylene}-XC(O)Y$, more preferably

10 $-(C_1-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$ or $-(C_2-C_6)\text{cycloalkylene}-XC(O)Y$ wherein X is $-\text{O}-$ or $-\text{NH}-$, still more preferably

$-(C_1-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$ or $-(C_2-C_6)\text{cycloalkylene}-XC(O)Y$ wherein X is $-\text{O}-$, yet more

preferably $-\text{CH}_2-X-C(O)-Y$ or , still yet more preferably $-\text{CH}_2-X-C(O)-Y$ or

 wherein X is $-\text{O}-$ or $-\text{NH}-$, and even still more preferably $-\text{CH}_2-X-C(O)-Y$

15 or  wherein X is $-\text{O}-$.

Preferably, R^3 is H.

Preferably, R^8 is H or $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, and most preferably H or methyl

Preferably, R^9 is H, $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ (e.g., methyl), $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ substituted with 1 to 4 $-\text{OH}$ groups (e.g., $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$), $-(C_1-C_6)\text{alkyl}-\text{O}-(C_1-C_6)\text{alkyl}-\text{OH}$ (e.g., 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl), $(C_3-C_6)\text{cycloalkyl}$, or heteroaryl, and most preferably H, methyl, cyclohexyl, 2-pyridyl, 2-hydroxyethyl or 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl;

Preferably, R^{10} is H or $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, most preferably H or methyl, more preferably H.

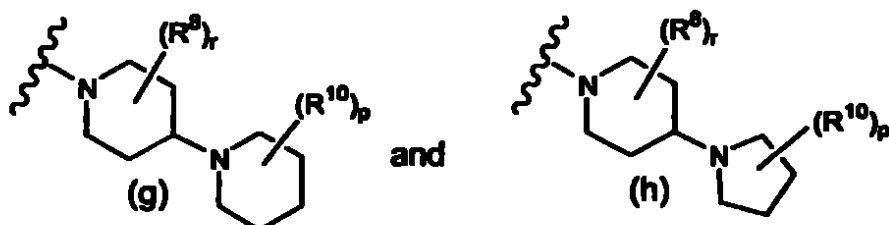
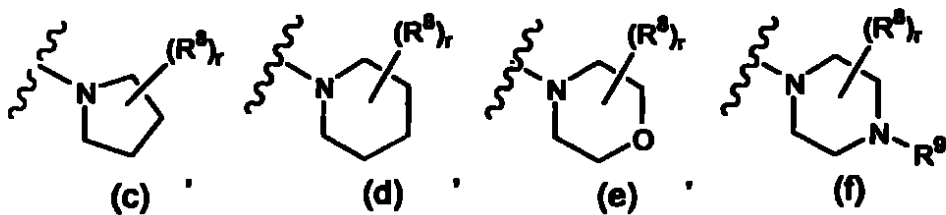
25 Preferably, R^{11} is selected from the group consisting of: $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ (most preferably methyl or ethyl), $(C_3-C_6)\text{cycloalkyl}$ (most preferably cyclopropyl), aryl (most preferably phenyl), aryl $(C_1-C_6)\text{alkyl}$ (most preferably benzyl or $-(\text{CH}_2)_2\text{phenyl}$) and $-(C_1-C_6)\text{alkoxyalkyl}$ (most preferably $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Preferably, X is $-\text{NH}-$ or $-\text{O}-$, and most preferably $-\text{O}-$.

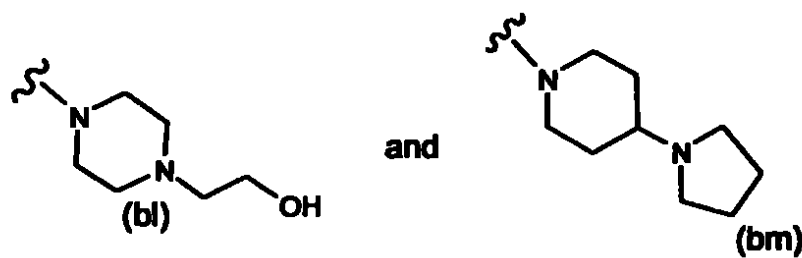
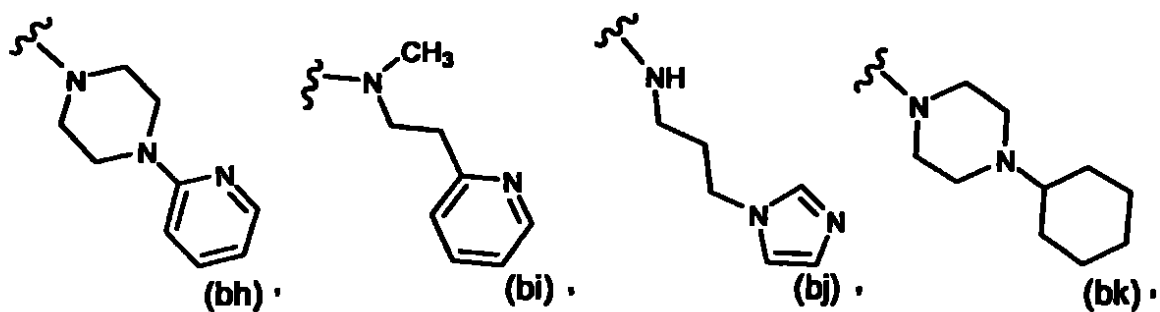
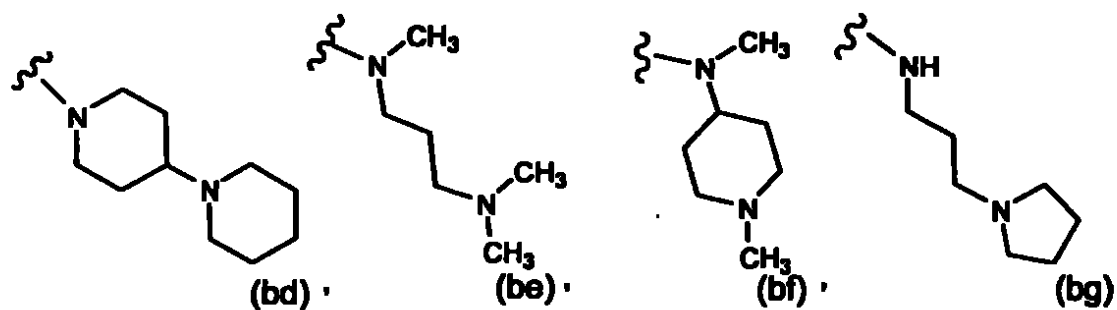
Preferably Y is $-\text{NR}^6\text{R}^7$, or Y is selected from the group consisting of:

30

- 22 -



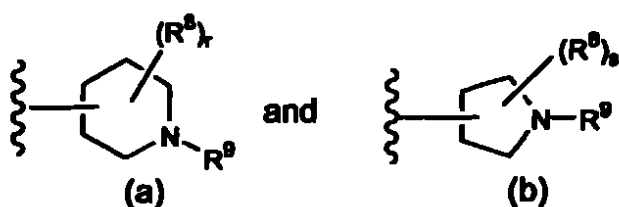
5 Most preferably, Y is selected from the group consisting of:



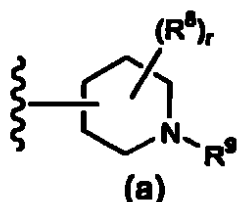
10

Preferably, R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of: H, methyl, ethyl, $-(C_3-C_8)$ cycloalkyl, $-\text{aryl}(C_1-C_6)$ alkyl, 4-pyridylmethyl,

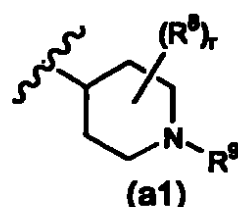
- 23 -



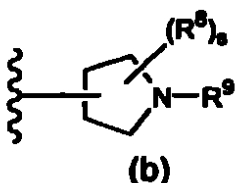
Preferably



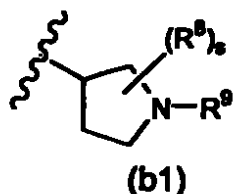
5 is a group of the formula:



Preferably



is a group of the formula:



Thus, in one embodiment of the invention:

R¹ is aryl substituted with one or more R⁵ groups, preferably phenyl substituted with one or more R⁵ groups, and most preferably phenyl substituted with one or more halo atoms, and more preferably phenyl substituted with one halo atom, and still more preferably phenyl substituted with chloro (e.g., p-chlorophenyl);

n and o are 0 or 1, and m is 1, 2 or 3, such that m+n+o is 3, and preferably n and o are 0 and m is 3;

- 24 -

p is 0 or 1, and preferably 0;

r is 0 or 1, and preferably 1;

s is 0;

R^2 is $-XC(O)Y$, $-(C_1-C_8)alkylene-XC(O)Y$, $-(C_2-C_6)cycloalkylene-XC(O)Y$

5 $-CH(C_1-C_2alkyl)-X-C(O)-Y$ (e.g., $-CH(CH_3)-X-C(O)-Y$), or $-C(C_1-C_2alkyl)_2-X-C(O)-Y$ wherein each alkyl is the same or different, preferably $-(C_1-C_8)alkylene-X(CO)Y$, or $-(C_2-C_6)cycloalkylene-X(CO)Y$, most preferably $-(C_1-C_8)alkylene-X(CO)Y$ or $-(C_1-C_8)cycloalkylene-X(CO)Y$, wherein X is $-O-$ or $-NH-$, more preferably $-(C_1-C_8)alkylene-X(CO)Y$ or $-(C_1-C_8)cycloalkylene-X(CO)Y$, wherein X is $-O-$, still more

10 preferably $-CH_2-X-C(O)-Y$ or , yet still more preferably $CH_2-X-C(O)-Y$ or

, wherein X is $-O-$ or $-NH-$, and even still more preferably $-CH_2-X-C(O)-$

Y or , wherein X is $-O-$;

R^3 is H;

R^8 is H or $-(C_1-C_8)alkyl$, and preferably H or methyl;

15 R^9 is H, $-(C_1-C_8)alkyl$ (e.g., methyl), $-(C_1-C_8)alkyl$ substituted with 1 to 4 $-OH$ groups (e.g., $-(CH_2)_2OH$), $-(C_1-C_8)alkyl-O-(C_1-C_8)alkyl-OH$ (e.g., 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl), $(C_3-C_8)cycloalkyl$, or heteroaryl, and preferably H, methyl, cyclohexyl, 2-pyridyl, 2-hydroxyethyl or 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl;

R^{10} is H or $-(C_1-C_8)alkyl$, preferably H or methyl, and most preferably H;

20 and

R^{11} is selected from the group consisting of: $-(C_1-C_8)alkyl$ (most preferably methyl or ethyl), $(C_3-C_8)cycloalkyl$ (most preferably cyclopropyl), aryl (most preferably phenyl), aryl $(C_1-C_8)alkyl$ (most preferably benzyl or $-(CH_2)_2phenyl$) and $-(C_1-C_8)alkoxyalkyl$ (most preferably $-CH_2OCH_3$); and

25 the remaining substituents are as defined for formula I.

In another embodiment of the invention:

R^1 is aryl substituted with one or more R^5 groups, preferably phenyl substituted with one or more R^5 groups, and most preferably phenyl substituted with one or more halo atoms, and more preferably phenyl substituted with one halo atom, and still more preferably phenyl substituted with chloro (e.g., p-chlorophenyl);

30

- 25 -

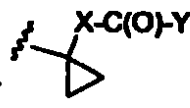
n and o are 0 or 1, and m is 1, 2 or 3, such that m+n+o are 3, and preferably n and o are 0 and m is 3;

p is 0 or 1, and preferably 0;

r is 0 or 1, and preferably 1;

5 s is 0;

R² is -XC(O)Y, -(C₁-C₆)alkylene-XC(O)Y, -(C₁-C₆)cycloalkylene-X(CO)Y, -CH(C₁-C₂alkyl)-X-C(O)-Y (e.g., -CH(CH₃)-X-C(O)-Y), or -C(C₁-C₂alkyl)₂-X-C(O)-Y wherein each alkyl is the same or different, preferably -(C₁-C₆)alkylene-X(CO)Y or -

(C₂-C₆)cycloalkylene-X(CO), and most preferably -CH₂-X-C(O)-Y or  ;

10 R³ is H;

R⁶ is H or -(C₁-C₆)alkyl, and preferably H or methyl;

R⁹ is H, -(C₁-C₆)alkyl (e.g., methyl), -(C₁-C₆)alkyl substituted with 1 to 4 -OH groups (e.g., -(CH₂)₂OH), -(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl-OH (e.g., 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl), (C₃-C₆)cycloalkyl, or heteroaryl, and preferably H, methyl, cyclohexyl, 2-pyridyl, 2-hydroxyethyl or 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl;

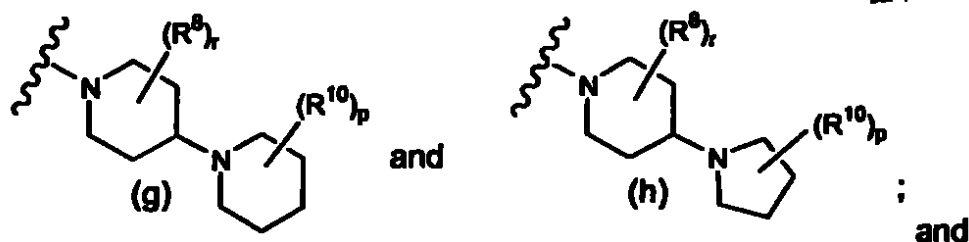
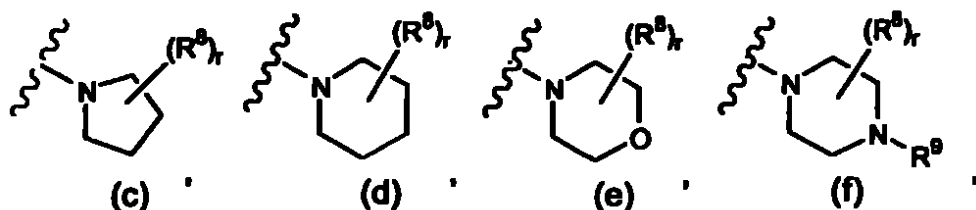
15 R¹⁰ is H or -(C₁-C₆)alkyl, preferably H or methyl, and most preferably H;

X is -O-;

Y is -NR⁶R⁷; or

Y is selected from the group consisting of:

20



25 R¹¹ is selected from the group consisting of: -(C₁-C₆)alkyl (most preferably methyl or ethyl), (C₃-C₆)cycloalkyl (most preferably cyclopropyl) aryl (most

- 26 -

preferably phenyl), aryl(C₁-C₆)alkyl (most preferably benzyl or -(CH₂)₂phenyl) and -(C₁-C₆)alkoxyalkyl (most preferably -CH₂OCH₃); and

the remaining substituents are as defined for formula I.

In another embodiment of this invention:

5 R¹ is aryl substituted with one or more R⁵ groups, preferably phenyl substituted with one or more R⁵ groups, and most preferably phenyl substituted with one or more halo atoms, and more preferably phenyl substituted with one halo atom, and still more preferably phenyl substituted with chloro (e.g., p-chlorophenyl);

n is 0 or 1, o is 0 or 1, and m is 1, 2 or 3, such that m+n+o is 3, and

10 preferably n is 0, o is 0, and m is 3;

p is 0 or 1, and preferably 0;

r is 0 or 1, and preferably 1;

s is 0;

15 R² is -XC(O)Y, -(C₁-C₆)alkylene-XC(O)Y, -CH(C₁-C₂alkyl)-X-C(O)-Y (e.g., -CH(CH₃)-X-C(O)-Y), or -C(C₁-C₂alkyl)₂-X-C(O)-Y wherein each alkyl is the same or different, preferably -(C₁-C₆)alkylene-X(CO)Y, and most preferably -CH₂-X-C(O)-Y or -(C₂-C₆)cycloalkylene-X-C(O)-Y-;

R³ is H;

R⁸ is H or -(C₁-C₆)alkyl, and preferably H or methyl;

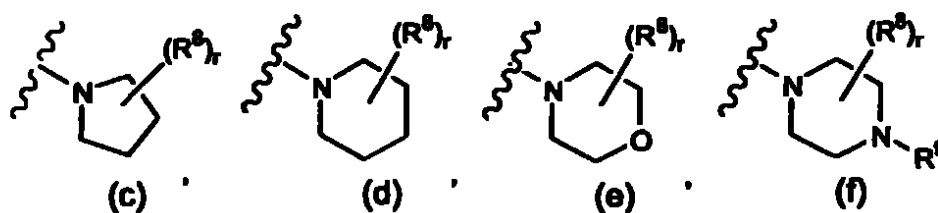
20 R⁹ is H, -(C₁-C₆)alkyl (e.g., methyl), -(C₁-C₆)alkyl substituted with 1 to 4 -OH groups (e.g., -(CH₂)₂OH), -(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl-OH (e.g., 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl), (C₃-C₆)cycloalkyl, or heteroaryl, and most preferably H, methyl, cyclohexyl, 2-pyridyl, 2-hydroxyethyl or 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl;

R¹⁰ is H or -(C₁-C₆)alkyl, preferably H or methyl, and more preferably H;

25 X is -O-;

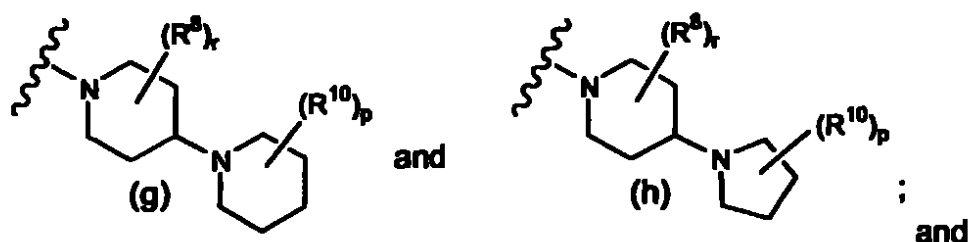
Y is -NR⁶R⁷; or

Y is selected from the group consisting of:

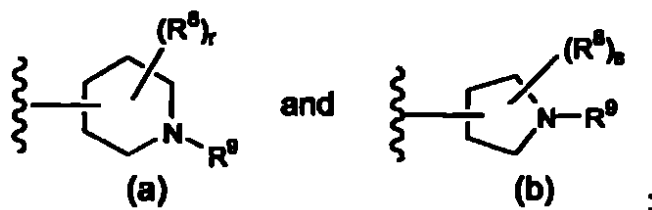


30

- 27 -



R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of: H, methyl, ethyl, $-(C_3-C_8)$ cycloalkyl, $-\text{aryl}(C_1-C_6)\text{alkyl}$, 4-pyridylmethyl,



R^{11} is selected from the group consisting of: $-(C_1-C_6)$ alkyl (preferably methyl or ethyl), (C_3-C_8) -cycloalkyl (preferably cyclopropyl), aryl (preferably phenyl), $\text{aryl}(C_1-C_6)\text{alkyl}$ (preferably benzyl or $-(CH_2)_2\text{phenyl}$), and $-(C_1-C_6)$ alkoxyalkyl (preferably $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$); and

the remaining substituents are as defined for formula I.

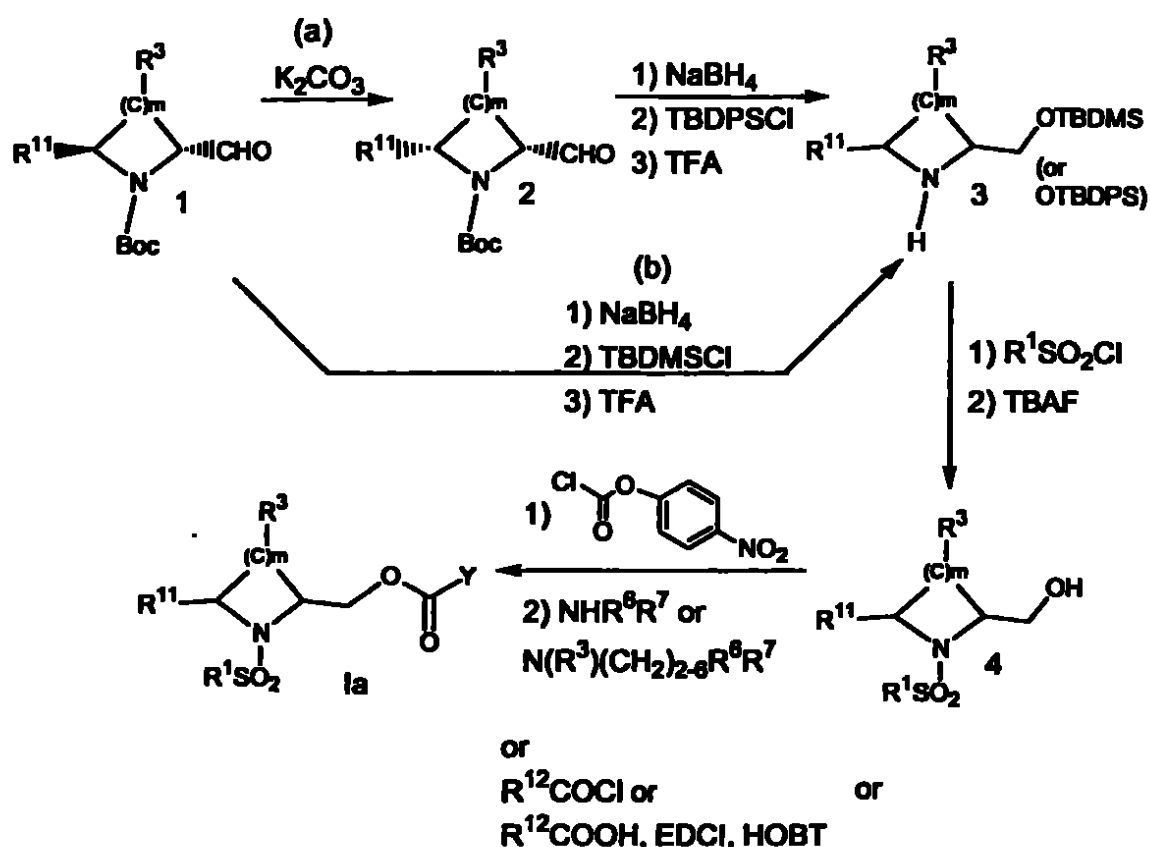
Representative compounds of the invention include but are not limited to the compounds of Examples 1-29, 31-33, 35-48, 50-61, 63-67, 67A-67BS, 68,69, 71-74, 74A, 74B, 74C, 75, 76, 78-83, 85-99,101-159,159A, 159B, 159C, 160, 160A-160AA, 161, 161A-161G, 162, 162A, 162B, 162C, 164, 164A, 164B, 164C, 165-167, 167A, 167B, 167C, 168, 168A, 169, 169A-169D, 170, 170A-170AD, 171-173, 173A-173T, and 174.

Preferred compounds of the invention are the compounds of Examples 7, 61, 67B, 67E, 67N, 67P, 67U, 67AG, 67AT, 67AW, 67AY, 67BA, 67BD, 67BE, 67BG, 67BH, 67BL, 73, 160B, 160K, 161, 161A, 161E, 161F, 173, 173A, 173B, 173C, 173E, 173G, 173I, 173J, 173K, 173L, 173N. Most preferred compounds are the compounds of Examples 7, 61, 67-B, 67-AT, 67-BG, 73, 161-A, 173, 173-A, 173-C, 173-E, 173-J, 173-N.

Compounds of formula I can be prepared by various methods well known to those skilled in the art, and by the methods described below.

Method 1

In Method 1, compounds of formula I having the structure Ia are prepared.



In method 1, R^{12} represents the Y substituents defined above in paragraphs (3) to (18) of the definition of Y. When the reagents R^{12}COCl or R^{12}COOH are used in Method 1, then Y in formula 1a represents R^{12} .

In Method 1, a trans-substituted N-Boc-cyclic amine 2-carboxaldehyde 1 is epimerized to the corresponding cis isomer using a mild base such as potassium carbonate (path a). The cis geometry is retained in all subsequent steps.

Alternatively, the epimerization step can be omitted to yield trans products (path b).

Aldehyde 2 is reduced using a reducing agent such as sodium borohydride. The alcohol is protected using a typical protecting group such as a t-butyldiphenylsilyl ether, and the boc group is removed under acidic conditions to give 3. The cyclic amine is converted to a sulfonamide by reaction with a sulfonyl halide, and the

alcohol protecting group is removed under standard conditions to give 4. Alcohol 4

can be converted to a variety of compounds of type 1a using methods well-known to those skilled in the art. For example, carbamates can be prepared by reaction of 4

with 4-nitrophenylchloroformate followed by reaction of the resulting carbonate with a

primary or secondary amine. Alternatively, esters can be prepared by reaction of 4

with 4-nitrophenylchloroformate followed by reaction of the resulting carbonate with a primary or secondary amine. Alternatively, esters can be prepared by reaction of 4

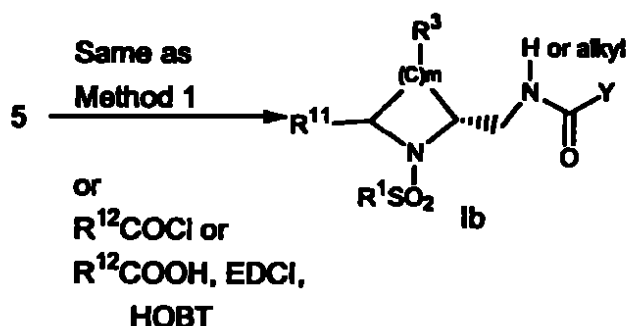
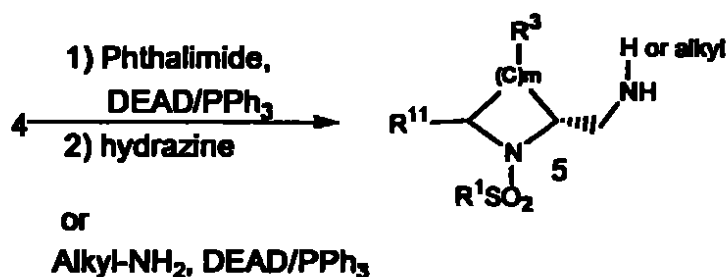
- 29 -

with either an acid halide of a carboxylic acid in the presence of a suitable coupling reagent such as EDCI and HOBT.

Starting material of formula 1 in Method 1 are known in the art or can be prepared as described below.

5 Method 2

In Method 2, compounds of formula I having the structure Ib are prepared.



10 In Method 2, R¹² is as defined in Method 1

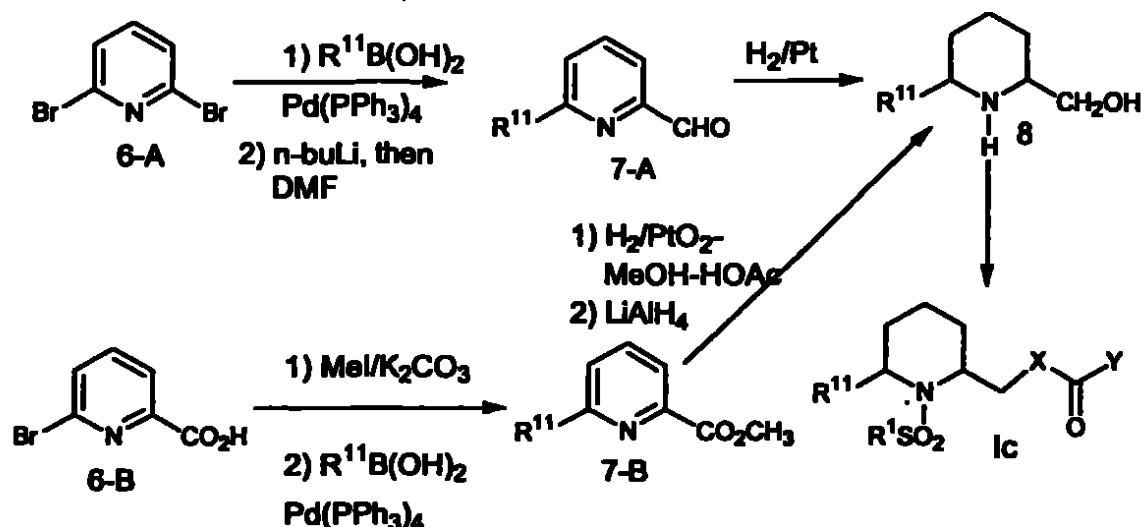
In Method 2, alcohol 4 from method 1 converted to the corresponding primary or secondary amine under a variety of conditions, such as by reaction with phthalimide under Mitsunobu conditions followed by treatment with hydrazine or by reaction with a primary amine under Mitsunobu conditions. The resulting amine is converted to ureas or to amides Ib using the same procedures described for carbamates and esters in Method 1.

Methods 3-A and 3-B

In Methods 3-A and 3-B, compounds of formula I having the structure Ic are prepared.

20 Method 3-A

- 30 -



In Method 3-A, 2,6-dibromopyridine is reacted with a boronic acid derivative $R^{11}B(OH)_2$ (most preferably an aryl or vinyl boronic acid) in the presence of a palladium catalyst. The resulting 6-substituted 2-bromopyridine is formylated by treatment with an alkyl lithium such as n-butyllithium followed by treatment with a formylating agent such as dimethylformamide to give 7-A. This product is hydrogenated to give alcohol 8 (where any unsaturation in R^{11} may also have been reduced). Alcohol 8 can be converted to compounds of formula 1c using the procedures previously described.

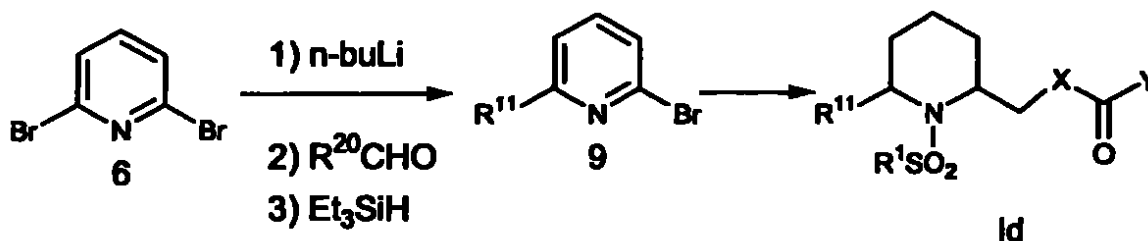
Method 3-B

In Method 3-B, 6-bromopicolinic acid 6-B is converted to its methyl ester under standard conditions followed by reaction with a boronic acid derivative $R^{11}B(OH)_2$ (most preferably an aryl or vinyl boronic acid) in the presence of a palladium catalyst to give 7-B. This is then hydrogenated using a suitable catalyst such as platinum oxide, preferably in the presence of acetic acid, then reduced with a hydride reagent such as lithium aluminum hydride to give alcohol 8. Alcohol 8 can be converted to compounds of formula 1c using the procedures previously described.

Method 4

In Method 4, compounds of formula I having the structure 1d are prepared wherein R^{11} in 9 and 1d represents alkyl having at least two carbons, arylalkyl, or heteroarylalkyl.

- 31 -

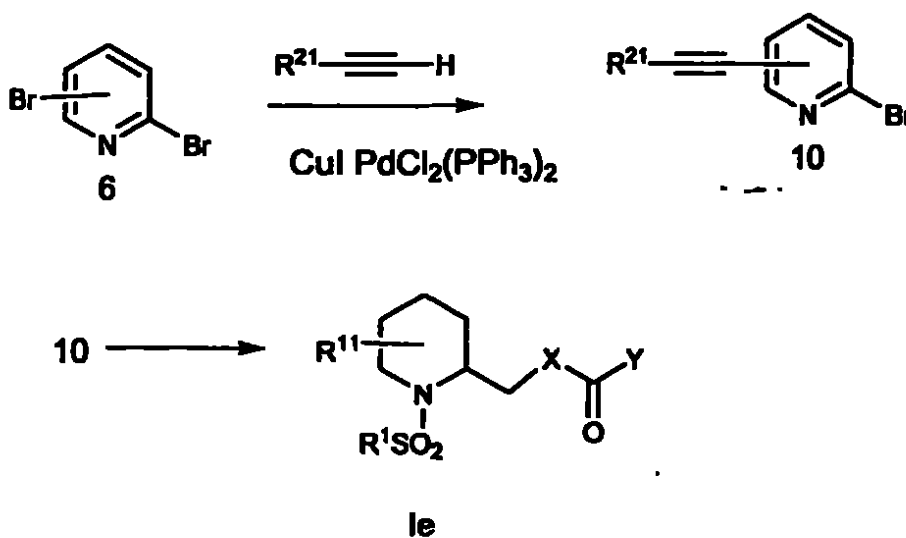


In Method 4, R^{20} represents alkyl, unsubstituted aryl, substituted aryl, unsubstituted arylalkyl, substituted arylalkyl, unsubstituted heteroaryl, substituted heteroaryl, unsubstituted heteroarylalkyl, or substituted heteroarylalkyl, wherein these groups are as defined for R^{11} above.

In Method 4, 2,6-dibromopyridine is mono-metallated under a variety of conditions, such as treatment with an alkyllithium at about -78°C or by treatment with a lithium trialkylmagnesiumate complex at -10 to 0°C . The resulting organometallic derivative is reacted with an aldehyde R^{20}CHO , and the product is deoxygenated under a variety of conditions, such as by treatment with triethylsilane, to give 9. Compound 9 is formylated and the resulting formyl derivative converted compounds of type Id using the procedures previously described.

Method 5

In Method 5, compounds of formula I having the structure Ie are prepared wherein R^{11} in 10 and Ie represents alkyl having at least three carbons, arylalkyl wherein said alkyl moiety has at least two carbons, or heteroarylalkyl wherein said alkyl moiety has at least two carbons.



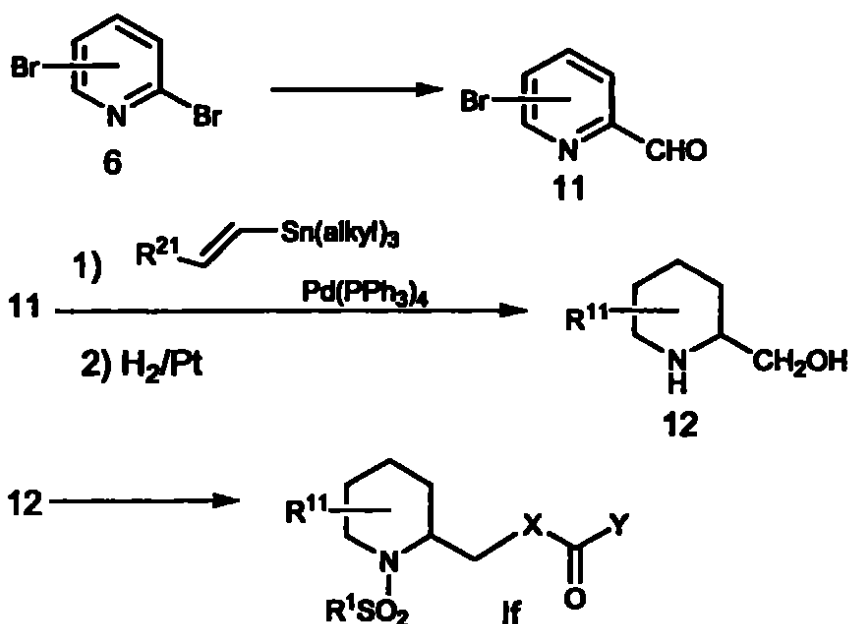
- 32 -

In Method 5, R^{21} represents alkyl, unsubstituted aryl, substituted aryl, unsubstituted arylalkyl, substituted arylalkyl, unsubstituted heteroaryl, substituted heteroaryl, unsubstituted heteroarylalkyl, or substituted heteroarylalkyl, wherein these groups are as defined for R^{11} above.

- 5 In Method 5, 2,6-dibromopyridine is coupled with a mono-substituted alkyne in the presence of a catalyst such as $PdCl_2(PPh_3)_4$ /CuI. The resulting product is formylated, hydrogenated, and converted to compounds **1e** using the procedures previously described.

Method 6

- 10 In Method 6, compounds of formula **I** having the structure **1e** are prepared wherein R^{11} in **12** and **If** represents alkyl having at least three carbons, arylalkyl wherein said alkyl moiety has at least two carbons, or heteroarylalkyl wherein said alkyl moiety has at least two carbons.



- 15 In Method 6, R^{21} represents alkyl, unsubstituted aryl, substituted aryl, unsubstituted arylalkyl, substituted arylalkyl, unsubstituted heteroaryl, substituted heteroaryl, unsubstituted heteroarylalkyl, or substituted heteroarylalkyl, wherein these groups are as defined for R^{11} above.

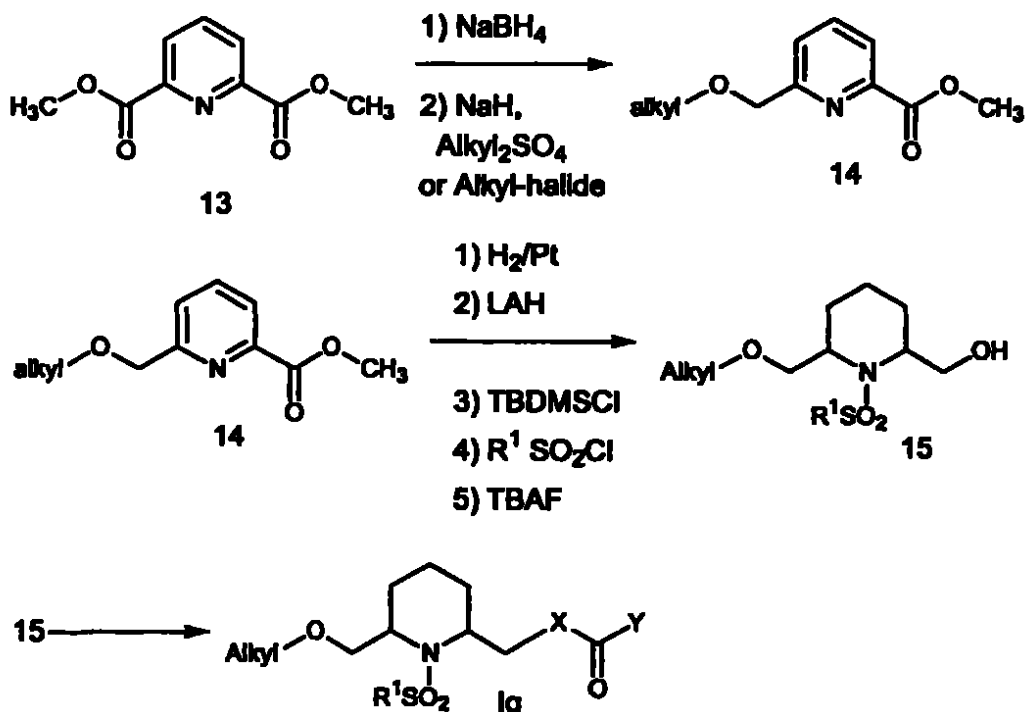
- 20 In Method 6, 2,6-dibromopyridine is mono-metallated as previously described and the resulting organometallic is reacted with a formylating agent such as DMF to give **11**. This compound is reacted with a vinyl tin reagent in the presence of a

- 33 -

catalyst such as $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, and the resulting product is hydrogenated to give 12. Compound 12 is converted to compounds If as previously described.

Method 7

In Method 7, compounds of formula I having the structure Ig are prepared.



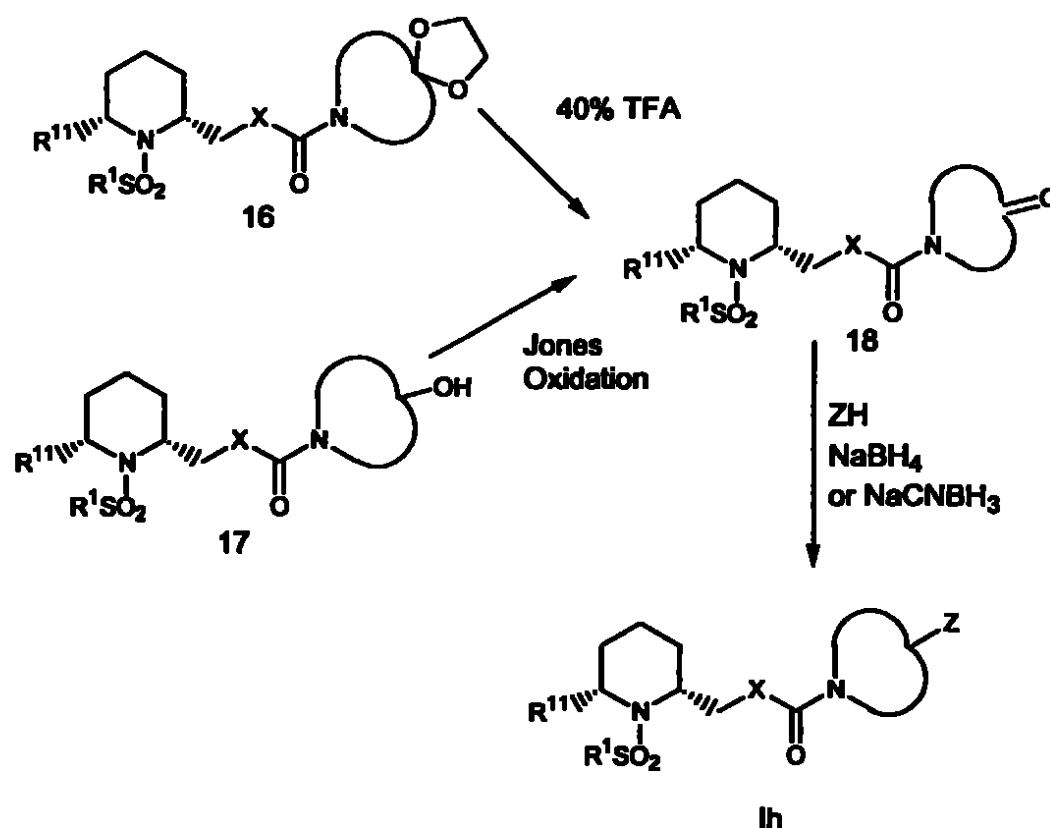
In Method 7, pyridine-2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester is reacted with a reducing agent such as sodium borohydride, and the resulting monohydroxymethyl derivative is treated with an alkylating agent such as an alkyl halide or alkylsulfonate to give 14. This is hydrogenated over a catalyst such as platinum oxide, and then reacted with a reducing agent such as lithium aluminum hydride to provide an intermediate cyclic amino alcohol. The alcohol function is protected using a typical protecting group such as a t-butyldimethylsilyl ether, the cyclic amine is converted to a sulfonamide by reaction with a sulfonyl halide, and the alcohol protecting group is removed under standard conditions to give 15. Compound 15 is converted to compounds of type Ig using the methods previously described.

Method 8

In Method 8, compounds of formula I having the structure Ih are prepared.

20

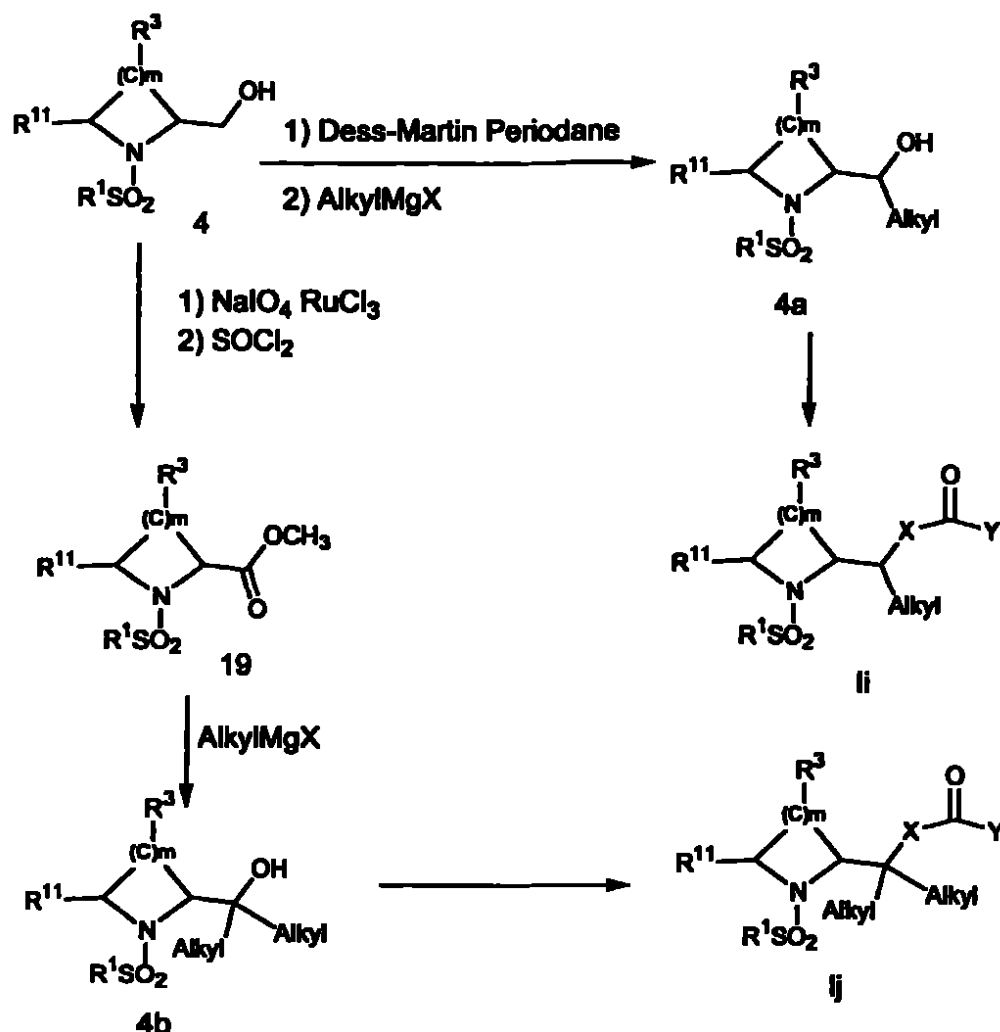
- 34 -



In Method 8, ketal 16 or alcohol 17 are prepared using the procedures described in Method 1 and Method 2. These are converted to the corresponding ketone by either acid hydrolysis of 16 or by oxidation of 17. The ketone is converted to compounds of type 1h by reaction with a primary or secondary amine in the presence of a reducing agent such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, or polymer-bound derivatives thereof.

Method 9

In Method 9, compounds of formula I having the structure 1i and 1j are prepared.

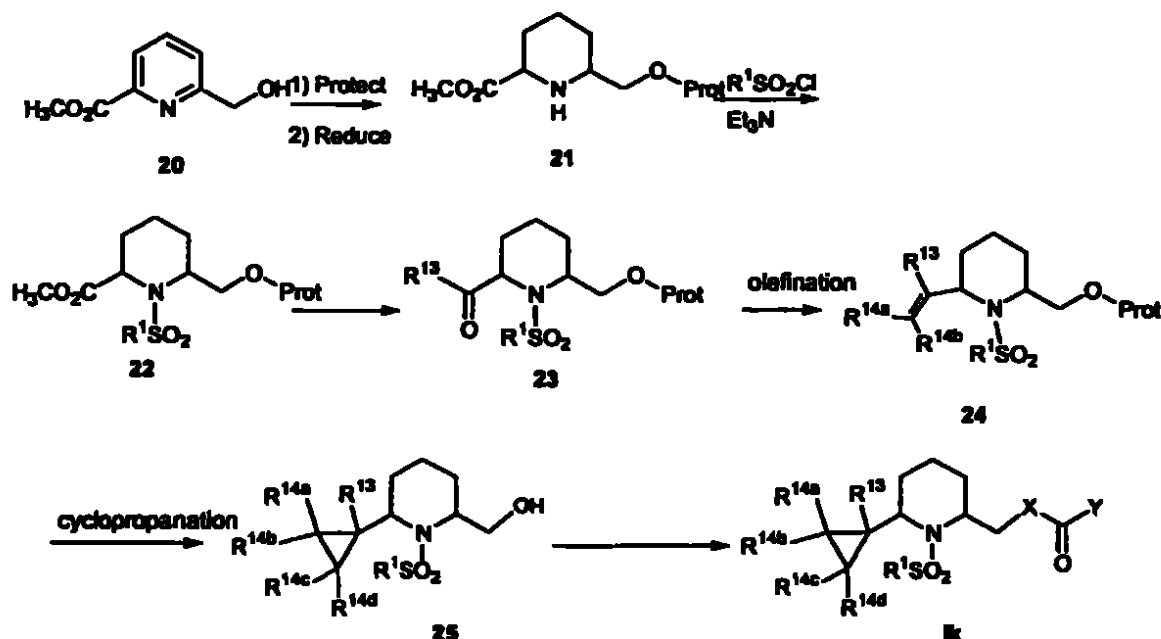


In Method 9, intermediate 4 prepared via any of the methods previously described can be oxidized to an aldehyde using a variety of well-known reagents such as Dess-Martin Periodane. The aldehyde is then treated with an alkylmetal reagent such as a Grignard reagent, an alkyllithium reagent, or an alkylzinc reagent to give alcohol 4a. Intermediate 4a can be converted to compounds of type li using the procedures described in Methods 1 through 8. Alternatively, 4 can be converted to ester 19 and then treated with a Grignard reagent to give 4b. This is converted to compounds of type lj as previously described.

Compounds of type 1k are prepared according to Method 10.

Method 10:

- 36 -

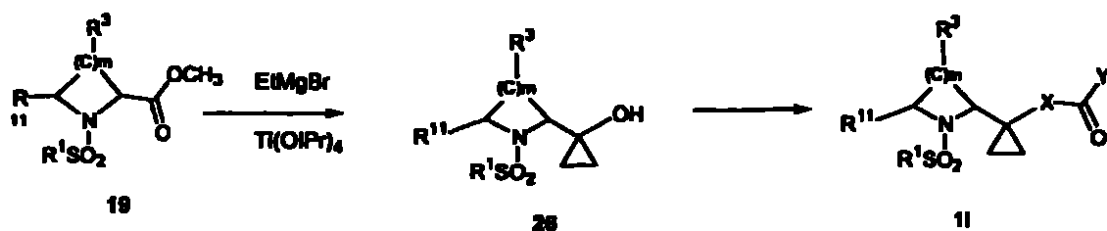


Ester 20 is protected with a suitable protecting group (Prot) such as t-butyldimethylsilyl ether, and the pyridine is reduced by well-known methods such as by treatment with hydrogen gas in the presence of a catalyst such as platinum oxide in a solvent such as ethanol or ether, to give piperidine 21. This is sulfonated by treatment with a sulfonyl halide in the presence of a base such as triethylamine to give 22. Using well-known methods, the ester of 22 can be converted to 23, where R^{13} is H or alkyl. For instance, 22 can be reduced to the corresponding aldehyde (23, $R^{13} = H$) by treatment with DIBAL. The aldehyde can be treated with a Grignard reagent followed by oxidation to give a ketone (23, $R^{13} \neq H$). Compound 23 can be converted to olefin 24 using well-known methods such as by treatment with an alkyl phosphonium ylide. Olefin 24 can be converted to cyclopropane 25 by well-known methods, for instance, by treatment with a dihalomethane such as diiodomethane in the presence of dialkylzinc and optionally in the presence of trifluoroacetic acid, by treatment with an alkyl or substituted alkyldiazo compound in the presence of a metal such as rhodium chloride, or by treatment of an alkyl halide or substituted alkyl halide with a base such as potassium hydroxide. In the above example, R^{14a} , R^{14b} , and $R^{14c} = H$, alkyl, aryl, halo, $-OH$, $-O(alkyl)$, $-NH_2$, $-N(H)alkyl$, $N(alkyl)_2$, or $C(O)Oalkyl$. Compound 25 can be converted to compounds of type 1k using the methods previously described.

Compounds of type 1l are prepared as described in method 11.

Method 11:

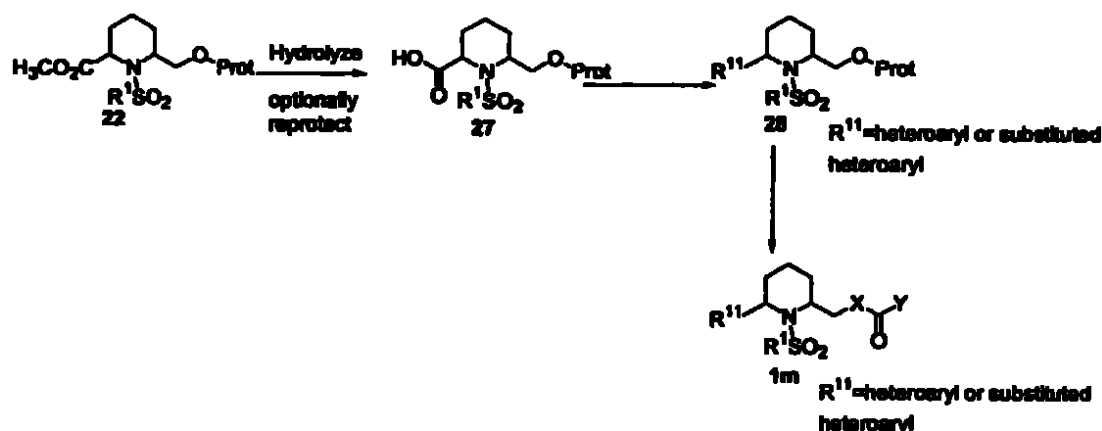
- 37 -



Intermediate 19 of method 9 is treated with ethylmagnesium bromide in the presence of Ti(OiPr)_4 to give cyclopropanol 26, which is converted to compounds of type 11 as previously described.

- 5 Compounds of type 1m, wherein R^{11} is a heteroaryl moiety can be made by several methods as shown below.

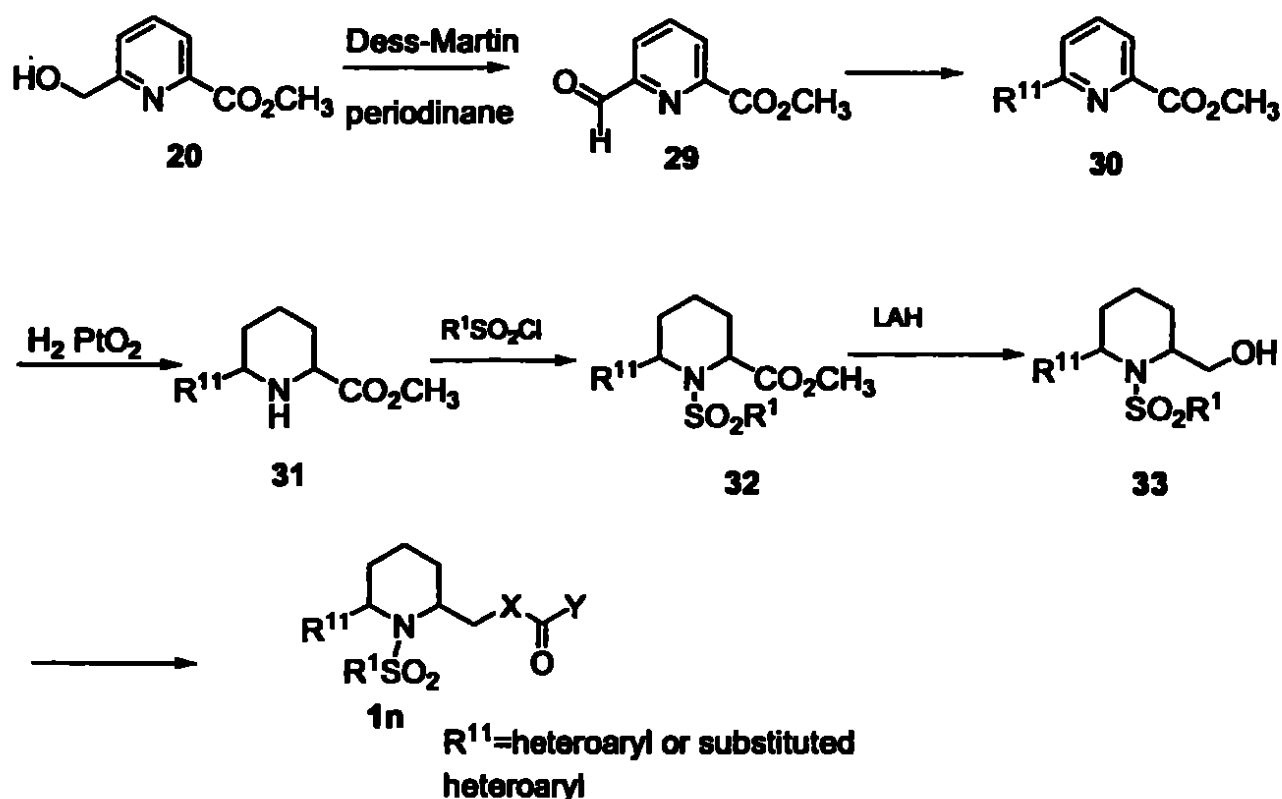
Method 12:



- 10 Intermediate 22 from method 10 can be hydrolyzed and, optionally as needed, reprotected to give acid 27. This acid can be transformed to a variety of heteroaryl moieties using methods well-known to those skilled in the art. For instance, coupling with 2-aminoethanol followed by oxidation and dehydrative cyclization according to the method of Morwick *et al* (*Organic Letters* 2002, 2665) gives 28 where $\text{R}^{11} = 2$ -xazolyl. Compounds of type 28 can be transformed into compounds of type 1m
- 15 using the methods described earlier.

Method 13:

- 38 -



Intermediate 20 from method 10 can be oxidized to aldehyde 29 using, for instance, Dess-Martin periodinane. Aldehyde 29 can be transformed into a variety of intermediates 30 where R¹¹ is heteroaryl using well-known methods. For instance, treatment of 29 with glyoxal and ammonia gives 30 where R¹¹ is 2-imidazolyl. Intermediate 30 can be reduced to piperidine 31 and sulfonated to give 32 as previously described, and the ester of 32 can be reduced to alcohol 33 using, for instance, lithium aluminum hydride. Intermediate 33 can be transformed to compounds 1n as previously described.

Chiral compounds of this invention can be resolved by chromatography over a chiral stationary phase as described in the examples.

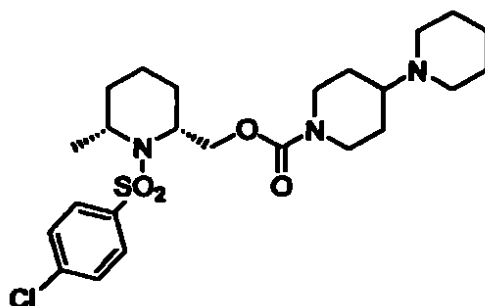
The invention disclosed herein is exemplified by the following examples which should not be construed as limiting the scope of the invention. Alternative mechanistic pathways and analogous structures within the scope of the invention may be apparent to those skilled in the art.

Where NMR data are presented, ¹H spectra were obtained on either a Varian VXR-200 (200 MHz, ¹H), Varian Gemini-300 (300 MHz) or XL-400 (400 MHz) and are reported as ppm down field from Me₄Si with number of protons, multiplicities, and coupling constants in Hertz indicated parenthetically. Where LC/MS data are

- 39 -

presented, analyses was performed using an Applied Biosystems API-100 mass spectrometer and Shimadzu SCL-10A LC column: Altech platinum C18, 3 micron, 33mm x 7mm ID; gradient flow: 0 min – 10% CH₃CN, 5 min – 95% CH₃CN, 7 min – 95% CH₃CN, 7.5 min – 10% CH₃CN, 9 min – stop. The retention time and observed parent ion are given.

Example 1



Step 1

Racemic trans 1-(tert-butoxycarbonyl)-2-formyl-6-methyl-piperidine was obtained as described in S. Chackalamannil, R. J. Davies, Y. Wang, T. Asberom, D. Doller, J. Wong, D. Leone and A. T. McPhail, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1932-1940. A solution of 5.44 g of this aldehyde was stirred in 100 mL of methanol with 6.0 g of K₂CO₃ overnight. Solids were filtered out, and the residue was concentrated. The mixture was redissolved in DCM, washed with water, dried over Na₂SO₄, concentrated and purified chromatographically using 7% ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 3.2 g of product.

Step 2

a) To a solution of 3.21 g (14.1 mmol) of the product of Step 1 in 20.0 mL of THF at 0 °C was added 534 mg (14.1 mmol) of sodium borohydride. The mixture was stirred for 1.5 h, quenched with saturated NaHCO₃, extracted with ether, dried over Na₂SO₄ and freed from solvent *in vacuo* to give 3.08 g of crude alcohol.

b) The crude alcohol from step 2 was dissolved in 20.0 mL of DMF and treated with 1.83 g (27 mmol) of imidazole and 4.79 g (17.5 mmol) of TBDPSCI. The mixture was stirred overnight, diluted with DCM, washed with water, dried over Na₂SO₄, and solvent was evaporated. The product was purified by chromatography to furnish 4.67 g of TBDPS ether.

- 40 -

c) A solution of 4.67 g of TBDPS ether in 15 mL of DCM was cooled to 0 °C and treated with a mixture containing 30 mL of 99% TFA and 70 mL of DCM. Cooling was removed and the mixture was stirred for 1.5 h. Volatiles were evaporated, the residue was re-evaporated with DCM, re-dissolved in DCM, washed with saturated NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, concentrated and passed through a silica gel plug using 5% MeOH in DCM as solvent to yield 3.50 g of product.

Step 3

a) A mixture of 3.50 g (9.53 mmol) of the product of Step 2, 3.02 g of 4-chlorobenzenesulfonyl chloride and 1.92 g (19.06 mmol) of triethylamine in 20.0 mL of DCM was stirred over a period of 48 h. The reaction was washed with saturated NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, concentrated and purified by chromatography using 10% ethyl acetate in hexanes as solvent to obtain 4.66 g of sulfonamide.

b) The resulting sulfonamide (4.66 g, 8.61 mmol) was dissolved in 50.0 mL of THF and treated with 17.2 mL (17.2 mmol) of 1M TBAF/THF solution. The mixture was stirred over 1.5 h, poured into water, extracted with ethyl acetate and DCM. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, concentrated and purified by chromatography using gradient of 10-30% ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 2.39 g of product.

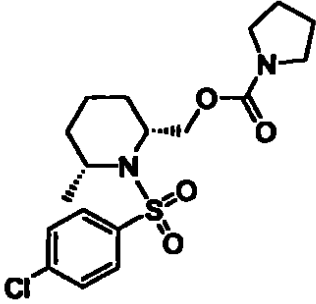
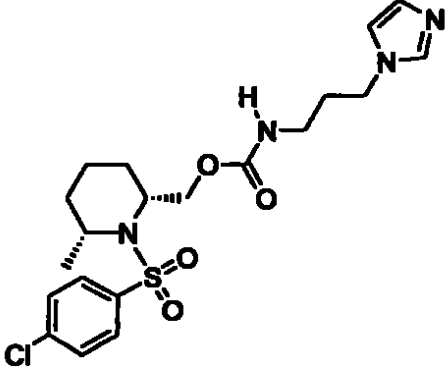
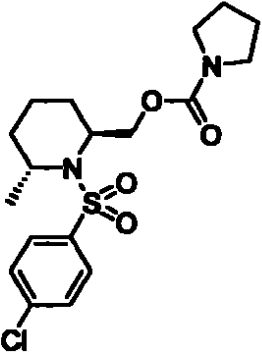
Step 4

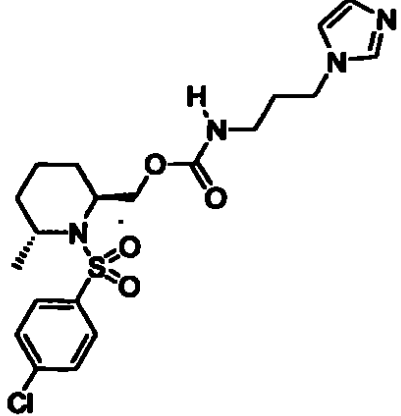
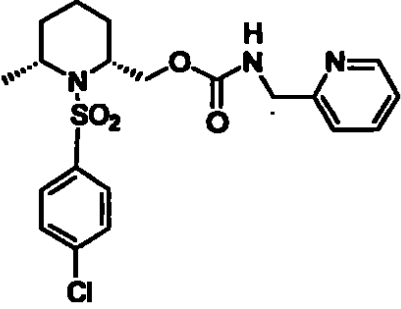
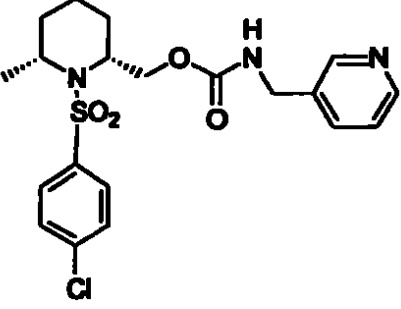
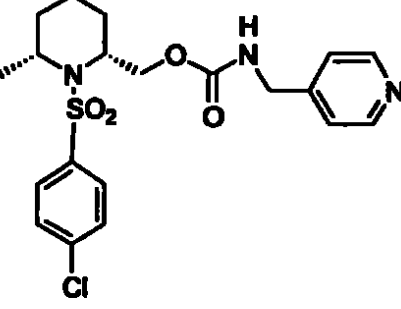
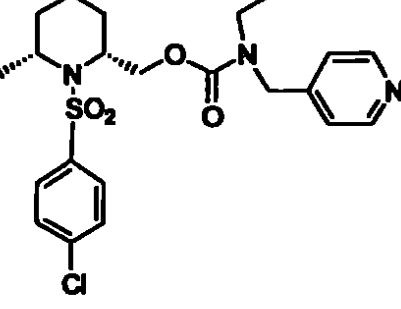
a) To a mixture of 712 mg (2.3 mmol) of the product of step 3, and 370 mg (4.6 mmol) of pyridine in 10 mL of DCM at 0 °C was added a solution of 4-nitrophenylchlorocarbonate in 5 mL of DCM. The mixture was stirred overnight at ambient temperature, treated with an additional 0.17 mL of pyridine and 100 mg of 4-nitrophenylchlorocarbonate and stirred for additional 5 h. The mixture was diluted with DCM, washed with water, dried over Na₂SO₄, purified by chromatography using 20% ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 860 mg of 4-nitrophenylcarbonate.

b) To a solution of 20 mg of the above product in 0.5 mL of DMF was added 20 mg of 4-(1-piperidino)piperidine. The mixture was allowed to stand overnight, diluted with DCM, washed with 1M NaOH, dried over Na₂SO₄ and purified by prep. TLC (5% MeOH/DCM) to furnish 17 mg of the desired product. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.75 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.33-4.20 (4H, m), 4.11-4.00 (2H, m), 2.74 (2H, wide), 2.48-2.34 (5H, ser.m.), 1.80-1.22 (16H, ser.m.), 1.30 (3H, d, J=7.1 Hz); MS (ES) *m/e* 498.1 (M+H)⁺.

Following procedures similar to those in Example 1, the compounds in Table 1 were prepared.

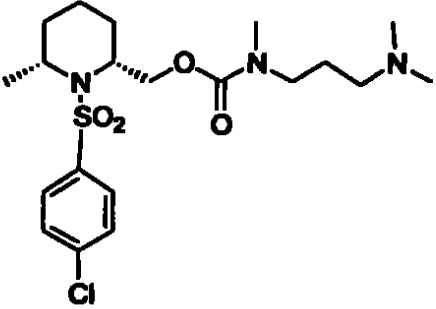
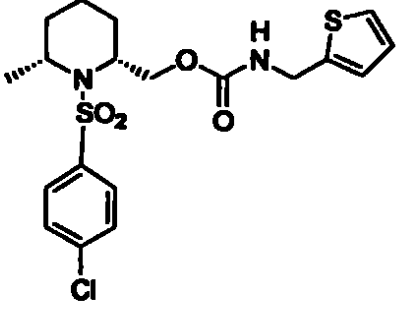
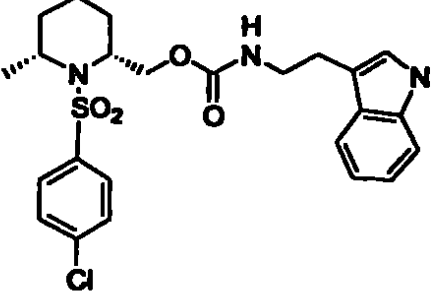
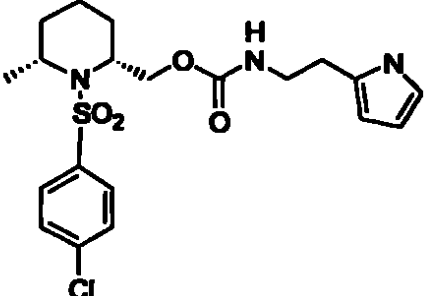
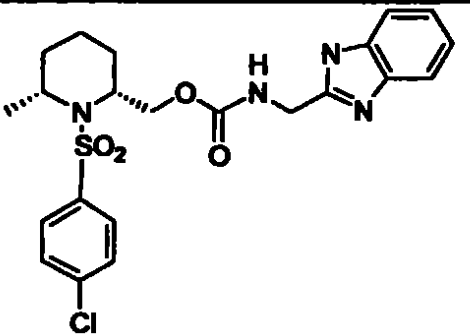
TABLE 1

EX. No.	COMPOUND	Mass Spec
2		401.1
3		455.1
4		401.1

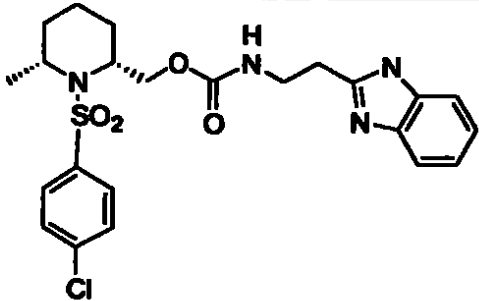
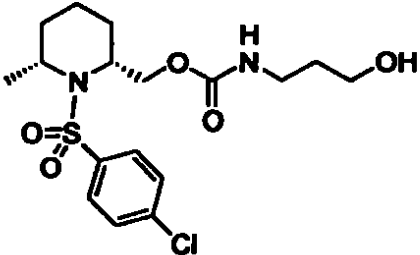
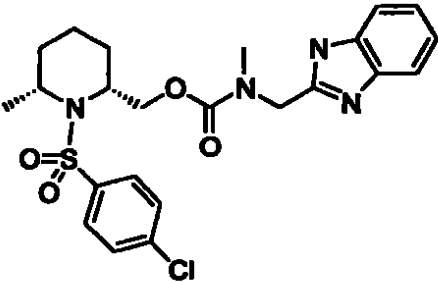
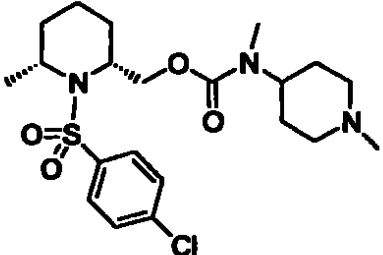
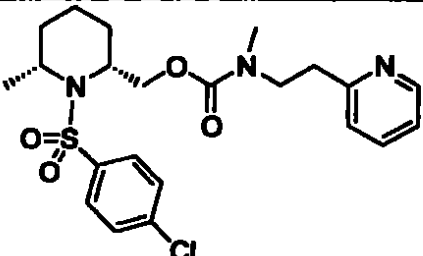
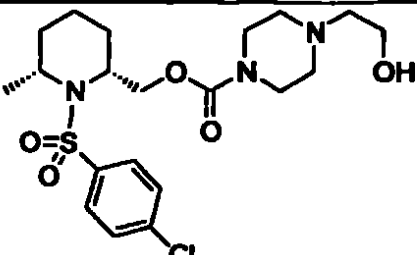
5		455.1
6		438.1
7		438.1
8		438.1
9		466.1

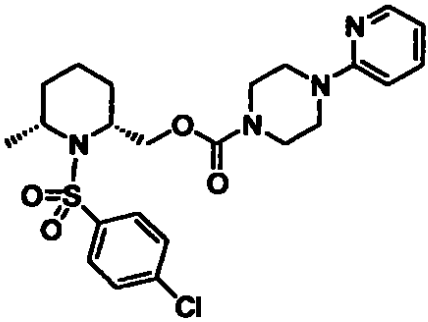
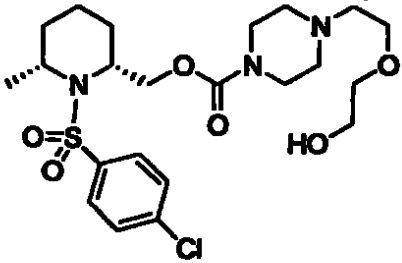
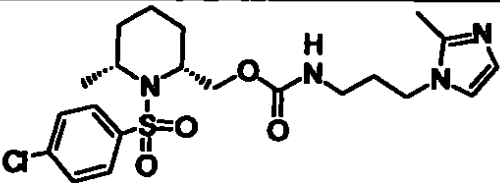
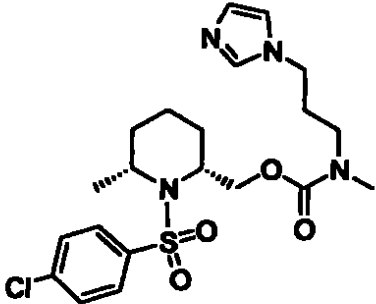
- 43 -

10	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C(=O)NCCc2ccncc2)[C@H](S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3)N1</chem>	452.1
11	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C(=O)NCCc2ccncc2)[C@H](S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3)N1</chem>	452.1
12	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C(=O)NCCc2ccncc2)[C@H](S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3)N1</chem>	452.1
13	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C(=O)NCCc2ccc(N)cc2)[C@H](S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3)N1</chem>	466.1
14	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C(=O)NCCN(C)C)[C@H](S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3)N1</chem>	446.1

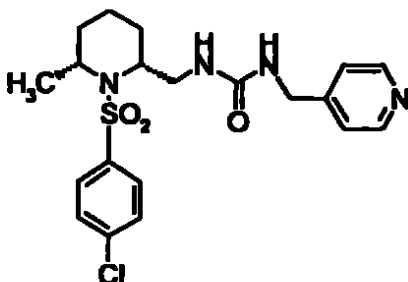
15	 <chem>CN(C)CCOC(=O)[C@H]1CC[C@@H](S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2)N1</chem>	446.1
16	 <chem>C1CC[C@@H](CSC1)CNC(=O)O[C@H]2CC[C@@H](S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3)N2</chem>	443.1
17	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCNC(=O)O[C@H]3CC[C@@H](S(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4)N3</chem>	490.1
18	 <chem>C1=CC=C(C=C1)NCCNC(=O)O[C@H]2CC[C@@H](S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3)N2</chem>	441.1
19	 <chem>C1=CC=C2C(=N1)N=CN2CCNC(=O)O[C@H]3CC[C@@H](S(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4)N3</chem>	477.1

- 45 -

20		491.1
21		405.1
22		491.1
23		458.1
24		466.1
25		460.1

26		493.1
27		504.1
28		469.1
29		469.1

- 47 -

Example 31:**Step 1**

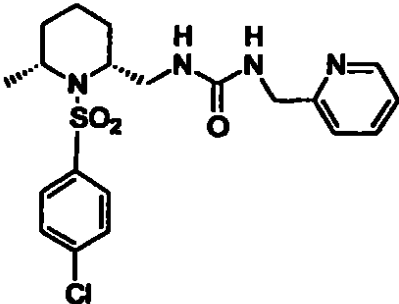
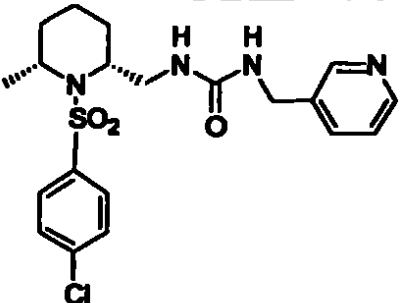
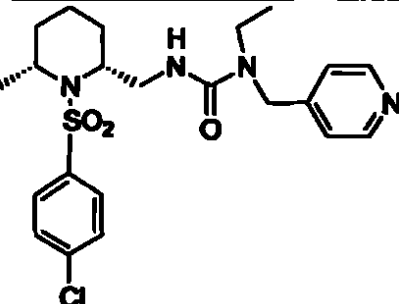
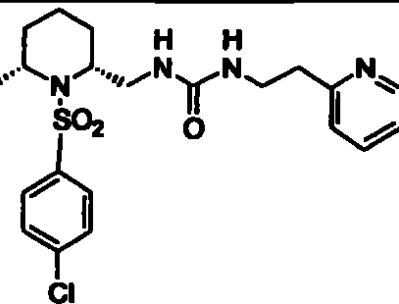
- 5 a) To a mixture of the product of Example 1, step 3 (425 mg, 1.40 mmol), 308 mg (2.09 mmol) of phthalimide, and 917 mg (3.49 mmol) of triphenylphosphine, was added with stirring 609 mg (3.49 mmol) of DEAD. The mixture was stirred overnight, concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography using 20% ethyl acetate in hexanes. The resulting material was dissolved in 15.0 ml of 1:1 mixture of
- 10 methanol and DCM and treated with 2 mL of hydrazine. The mixture was stirred over 48 h, partitioned between 1M NaOH solution and DCM, organic phase was washed with 1M NaOH solution to furnish 475 mg of amine.

Step 2

- The product of step 1 was transformed to the desired product as described in
- 15 Example 1, Step 4, using 4-aminomethylpyridine as the amine. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 8.56 (2H, d, *J*=5.5 Hz), 7.71 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.48 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, *J*=5.5 Hz), 5.14 (2H, m), 4.45 (2H, d, *J*=6.0 Hz), 4.13 (1H, m), 3.97 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.33 (1H, m), 1.85-1.19 (6H, ser.m.), 1.33 (3H, d, *J*=7.1 Hz); MS (ES) *m/e* 437.1 (M+H)⁺.

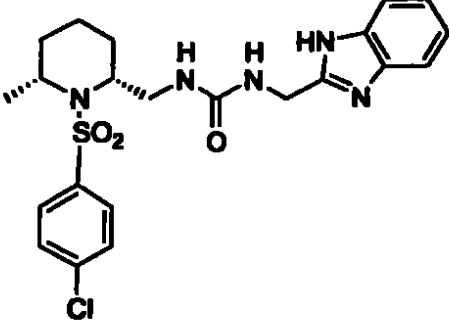
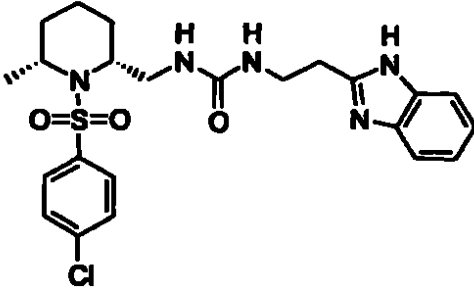
- 20 Following procedures similar to those in Example 31, the compounds in Table 2 were prepared.

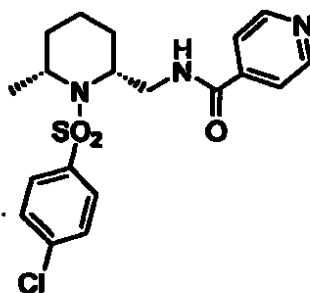
TABLE 2

EX. No.	COMPOUND	Mass Spec
32		437.1
33		437.1
35		465.1
36		451.1

37	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C1)S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2C(=O)N[C@H](C(=O)NCCc3ccncc3)C(=O)N</chem>	451.1
38	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C1)S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2C(=O)N[C@@H](C(=O)NCCc3ccncc3)C(=O)N</chem>	451.1
39	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C1)S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2C(=O)N[C@H](C(=O)NCCCN3C=CN=C3)C(=O)N</chem>	454.1
40	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C1)S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2C(=O)N[C@H](C(=O)NCCc3c[nH]c4ccccc34)C(=O)N</chem>	489.1
41	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H](C1)S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2C(=O)N[C@H](C(=O)NCCc3c[nH]cc3)C(=O)N</chem>	440.1

- 50 -

42		476.1
43		490.1

Example 44

5

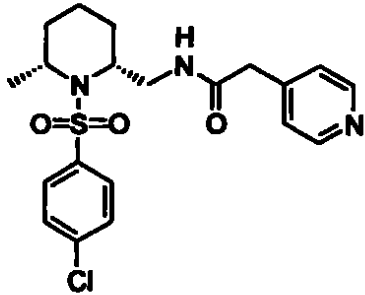
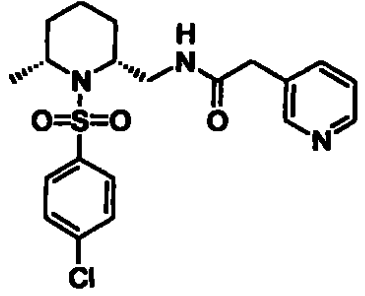
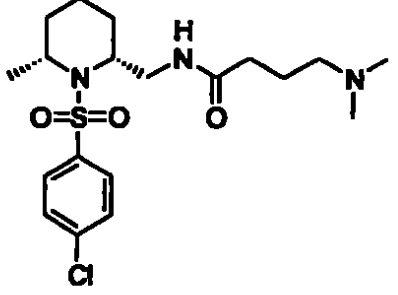
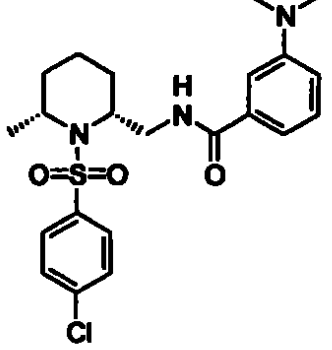
The product of Example 31 step 1 was converted to the title compound by reaction with isonicotinic acid using EDCI and HOBT as coupling reagents, according to the method known in the art. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 8.75 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.78-7.74 (4H, m), 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 4.27-4.13 (2H, ser.m), 3.89 (1H, m), 3.39 (1H, dt, J=13.0, 4.3 Hz), 1.81-1.22 (7H, ser.m), 1.35 (3H, d, J=7.3 Hz), MS (ES) *m/e* 408.1 (M+H)⁺.

10

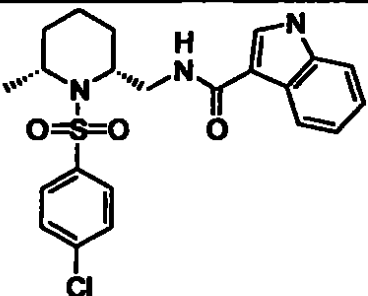
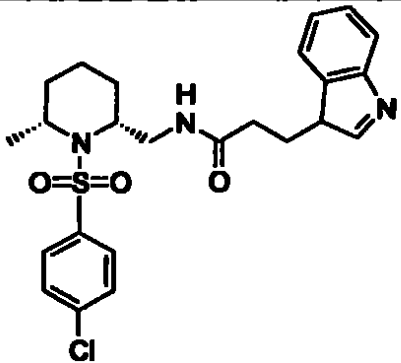
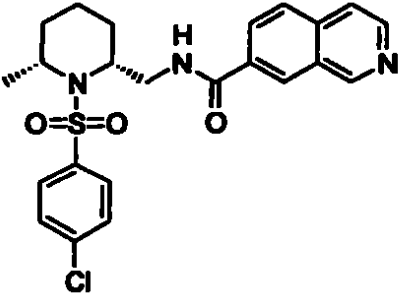
Following procedures similar to those in Example 44, the compounds in Table 3 were prepared.

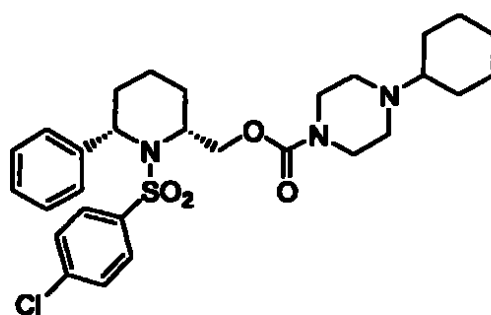
15

TABLE 3

EX. No.	COMPOUND	Mass Spec
45		422.1
46		422.1
47		416.1
48		450.1

- 52 -

50		446.1
51		474.1
52		458.1

Example 53

- 53 -

Preparation A: cis (6-Phenyl-piperidin-2-yl)-methanol:**Step 1**

(a) To a mixture of 600 mg (2.5 mmol) of 2,6-dibromopyridine in 15 mL of toluene was added a mixture of 150 mg (1.27 mmol) of phenylboronic acid in 5 mL of methanol, 86 mg (0.075 mmol) of Pd(PPh₃)₄ and 15 mL of 2 M Na₂CO₃. The mixture was refluxed overnight, cooled, extracted with ethyl acetate, dried and 2-bromo-6-phenylpyridine isolated chromatographically from unreacted 2,6-dibromopyridine and 2,6-diphenylpyridine.

(b) To a solution of 7.2 g (31.03 mmol) of 2-bromo-6-phenylpyridine in 50 mL THF at -78 °C was added drop-wise 13.5 mL (31 mmol) of 2.3 M n-BuLi in hexanes followed by 10 mL of DMF. The mixture was stirred in the cold for 30 min, quenched with saturated NaHCO₃, extracted with ethyl acetate, dried, concentrated, and purified by chromatography using a gradient of 3-5% of ethyl acetate in hexanes to provide 2.02 g of product

Step 2

To a solution of 2 g of the product of step 1 in 20 mL of MeOH was added 5 mL of AcOH and 300 mg of PtO₂. The mixture was hydrogenated under a balloon. The progress of the reaction was followed by taking NMR spectra of worked-up portions. After overnight stirring another portion of 300 mg of PtO₂ was added and hydrogenation continued for additional 24 h. Catalyst was filtered out, volatiles evaporated, residue re-dissolved in DCM and washed with 1M NaOH solution, saturated NaHCO₃, dried, and evaporated. Column chromatography yielded 1.30 g of cis (6-phenyl-piperidin-2-yl)-methanol and 200 mg of cis (6-cyclohexyl-piperidin-2-yl)-methanol.

Preparation B: Alternate synthesis of cis (6-phenyl-piperidin-2-yl)-methanol:**Step 1**

Treat 6-bromopicolinic acid (1.99 g) in DMF (10 mL) with potassium carbonate (1.40 g) and then methyl iodide (4 mL) at room temperature for 20 h. Dilute the reaction mixture with dichloromethane (60 mL) and filter. Extract the filtrate with brine (twice), dry (MgSO₄), and concentrate in vacuo to give methyl 6-Bromopicolinate as a pale yellow solid (1.75 g).

Step 2

- 54 -

Heat methyl 6-bromopicolinate (0.75 g), phenylboronic acid (0.61 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.19 g) and potassium carbonate (0.75 g) in toluene (20 mL) and methanol (4.5 mL) under reflux for 1 hr. Cool the reaction mixture, dilute with dichloromethane, and filter. Wash the filtrate with water.

- 5 Concentrate the dried (K_2CO_3) organic solution *in vacuo* to give an amber residue (0.81 g). Chromatograph this residue on silica gel plates (8, 1000 μ) using hexane:ethyl acetate 3:1 as eluant to give methyl 6-phenylpicolinate as a colorless oil (0.55 g).

Step 3

- 10 Under a hydrogen atmosphere, stir methyl 6-phenylpicolinate (0.55 g) in MeOH (30 mL) and glacial acetic acid (15 mL) in the presence of platinum oxide (0.150 g) for 5 hr. Purge the reaction mixture with nitrogen. Filter and then concentrate the reaction mixture *in vacuo* to give a yellow oil (0.77 g). Chromatograph this oil on silica gel plates (8, 1000 μ) using hexane:ethyl acetate 3:1 eluant to give methyl 6-
15 phenylpipercolinate as a colorless oil (0.23 g).

Step 4

- Treat methyl 6-phenylpipercolinate (0.23 g) in THF (15 mL) with 1M lithium aluminum hydride in ether (10 mL) at room temperature for 2 h. Quench the reaction mixture with EtOAc, then add $MgSO_4$ and filter. Concentrate the filtrate to give a
20 residue. Chromatograph the residue on silica gel plates (2, 1000m) using EtOAc:hexane 1:1 as eluant to give (6-phenyl-piperidin-2-yl)-methanol as a white solid (0.06 g).

Preparation C:

Step 1

- 25 (a) At 0 °C, to a solution of 1.29 g (6.77 mmol) of cis (6-phenyl-piperidin-2-yl)-methanol from Preparation A or Preparation B in 20.0 mL of DCM was added 1.90 mL (13.6 mmol) of triethylamine and 1.84 mL (10.1 mL) of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The mixture was stirred for 1 h at ambient temperature, washed with saturated $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and volatiles were evaporated.
30 (b) The residue was re-dissolved in DCM, treated with 1.90 mL (13.5 mmol) of triethylamine and 2.11 g (10.0 mmol) of 4-chlorobenzenesulfonylchloride. The mixture was stirred for 24 h, washed with 1M HCl, saturated $NaHCO_3$, and concentrated.
(c) To insure cleavage of TMS ether, the material was dissolved in methanol (5 mL), treated with 1 mL of 1M HCl, stirred for 30 min, and concentrated. The residue

- 55 -

was chromatographed using 10-20% ethyl acetate in hexanes to furnish 1.45 g of 1-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-6-phenyl-piperidin-2-yl]-methanol.

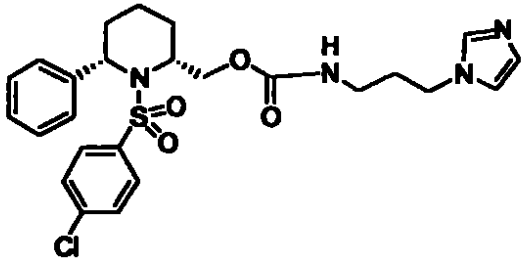
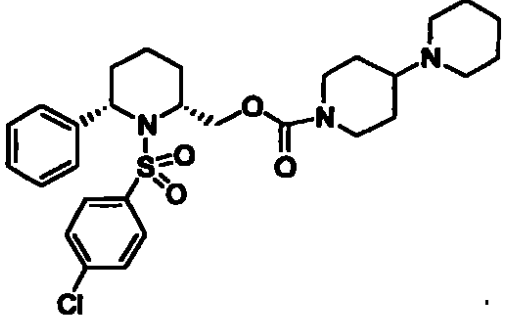
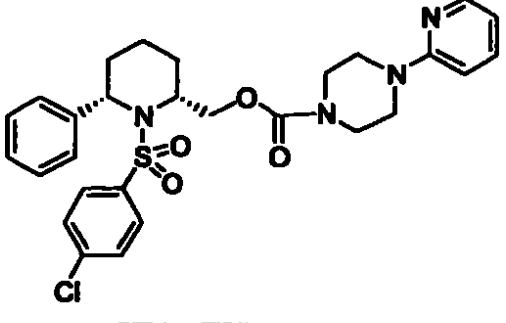
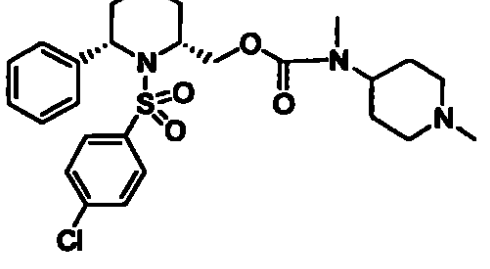
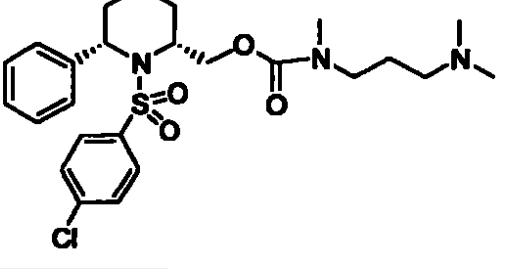
Step 2

The product of Step 1 was converted to the title compound according to Step 4 of Example 1, using N-cyclohexylpiperazine at the last stage as the amine. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.86 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.57-7.49 (4H, m), 7.36-7.24 (3H, m), 5.24 (1H, d, J=4.9 Hz), 4.34 (1H, q, J=6.2 Hz), 3.68 (1H, dd, J=11.0, 6.5 Hz), 3.58-3.40 (5H, ser.m.), 2.55 (4H, m), 2.37-2.24 (2H, ser.m.), 1.90-1.58 (6H, ser.m.), 1.53-1.36 (3H, ser.m.), 1.30-1.13 (6H, ser.m.); MS (ES) *m/e* 560.1 (M+H)⁺.

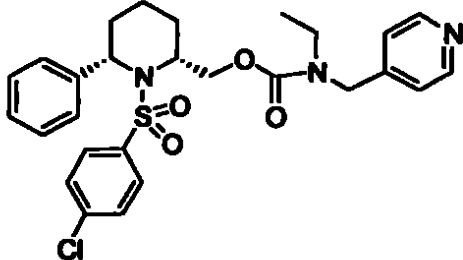
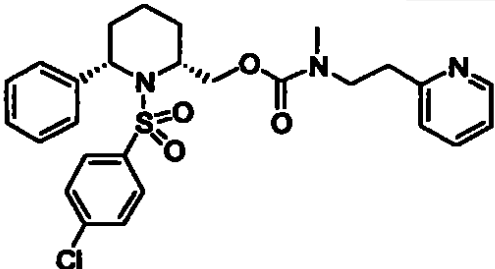
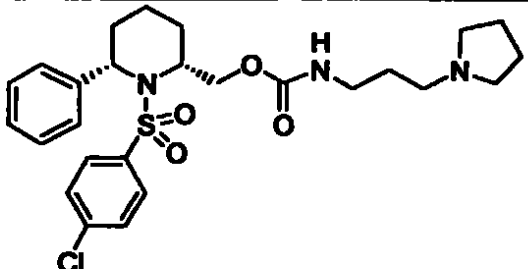
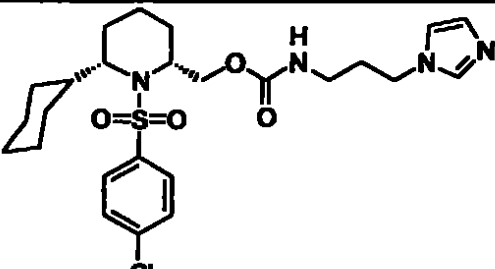
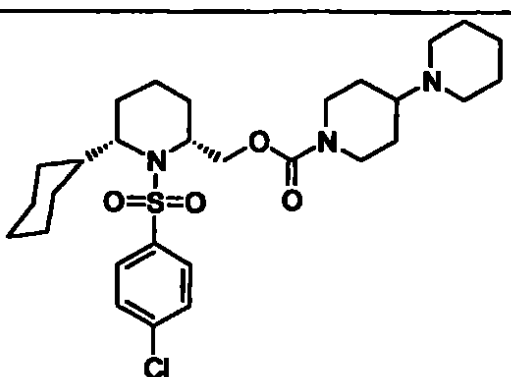
Following procedures similar to those in Example 53, the compounds in Table 4 were prepared. Cis-(6-cyclohexyl-piperidin-2-yl)-methanol, obtained in Preparation A, step 2, was used in Examples 63-66.

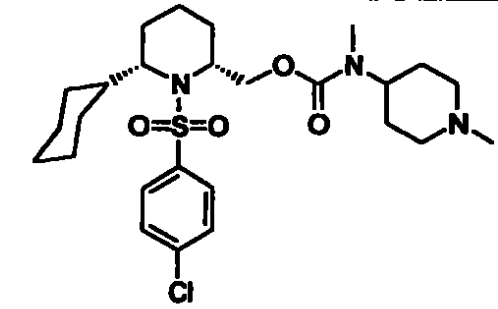
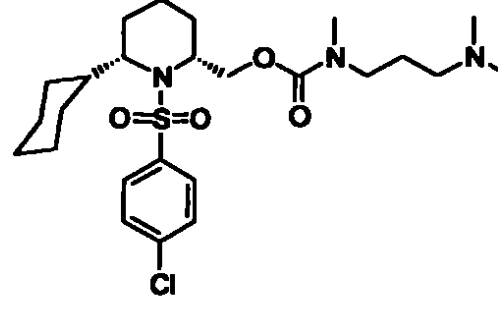
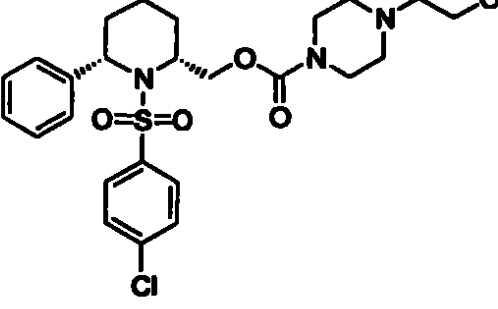
- 56 -

TABLE 4

EX. No.	COMPOUND	Mass Spec
54		517.1
55		560.1
56		555.1
57		520.1
58		508.1

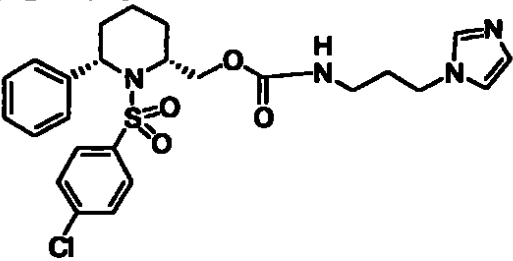
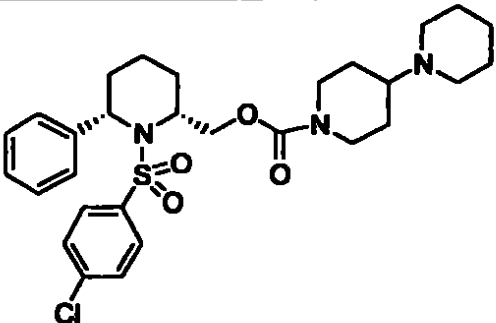
- 57 -

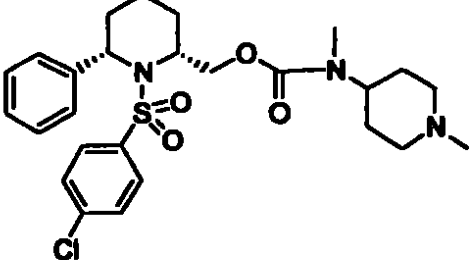
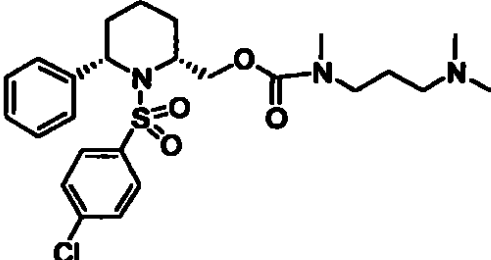
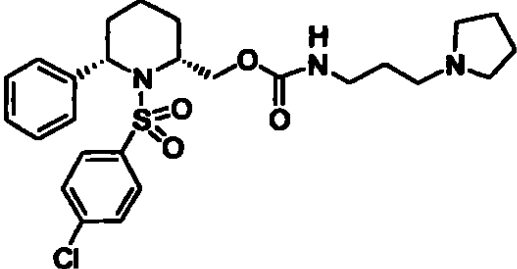
59		528.1
60		528.1
61		520.1
63		523.1
64		586.1

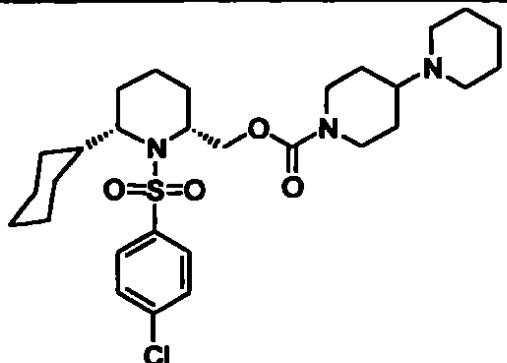
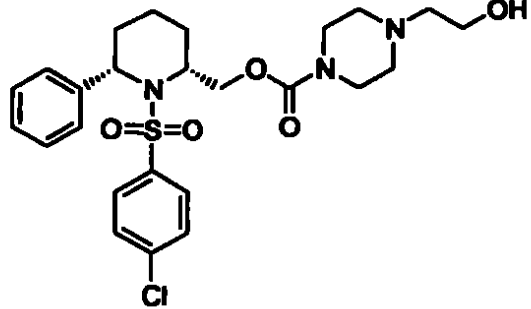
65		526.1
66		514.1
67		522.1

NMR data is given in Table 5 below for compounds in Table 4:

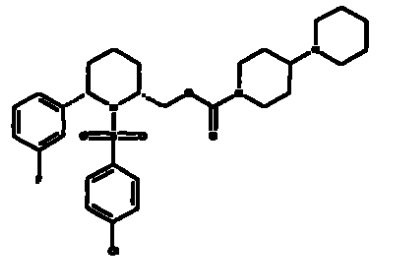
TABLE 5

EX. No.	COMPOUND	NMR
54		¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58-7.51 (5H, ser.m.), 7.37-7.24 (3H, ser.m.), 7.07 (1H, br), 6.96 (1H, br), 5.22 (1H, d, J=5.5 Hz), 4.91 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.75 (1H, dd, J=6.0, 11.5 Hz), 3.42 (1H, dd, J=6.0, 11.5 Hz), 3.27-3.17 (1H, m), 3.13-3.05 (1H, m), 2.34 (1H, d, J=14.8 Hz), 1.88 (2H, m), 1.68-1.19 (5H, ser.m.)
55		¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57-7.50 (4H, ser.m.), 7.36-7.23 (3H, ser.m.), 5.24 (1H, d, J=4.5 Hz), 4.38-4.13 (3H, ser.m.), 3.70 (1H, dd, J=6.0, 11.0 Hz), 3.47 (1H, s), 3.42 (1H, dd, J=9.0, 11.0 Hz), 2.73 (1H, br), 2.53-2.30 (5H, ser.m.), 1.94-1.17 (16H, ser.m.)

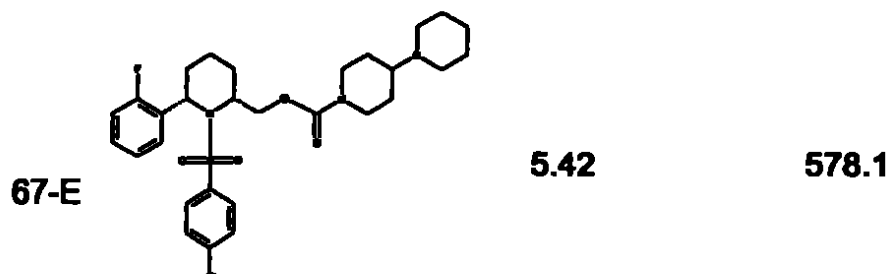
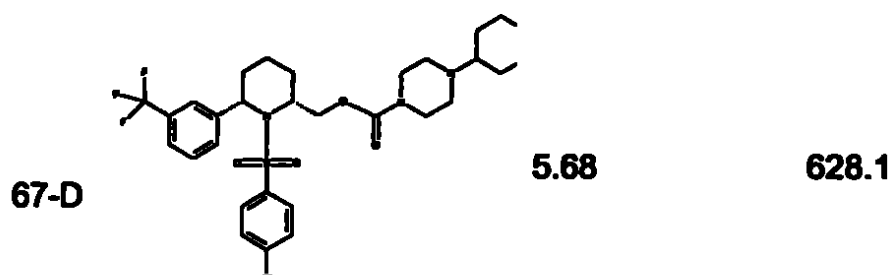
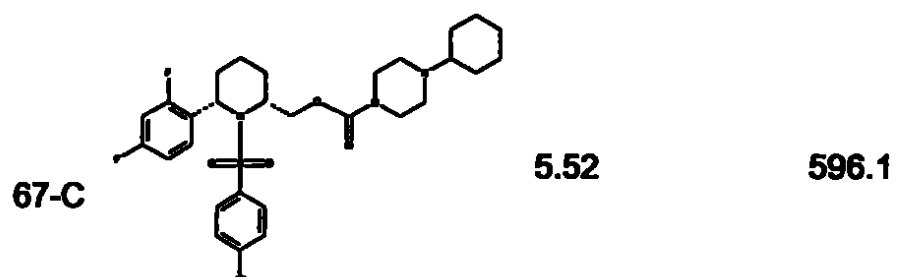
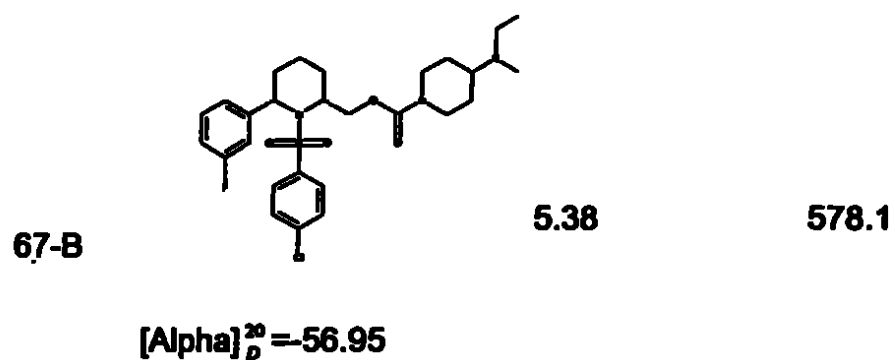
57		¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ7.84 (2H, d, J=8 Hz), 7.59-7.50 (4H, m), 7.34-7.26 (3H, ser.m.), 5.23 (0.5H, br), 5.12 (0.5H, br), 4.59 (0.5H, br), 4.47-4.32 (1H, m), 4.11 (0.5H, br), 3.71 (1H, d, J=10.2 Hz), 3.43 (2H, t, J=10.5 Hz), 3.24 (1H, br)
58		¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ7.83 (2H, d, J=8 Hz), 7.63-7.53 (4H, ser.m.), 7.38-7.27 (3H, ser.m.), 5.18 (1H, m), 4.44 (1H, m), 3.86-3.62 (3H, ser.m.), 3.56-3.30 (2H, ser.m.), 3.00 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.73 (3H, s)
61		¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ7.84 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.56-7.51 (4H, ser.m), 7.38 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.3 Hz), 5.66 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.35 (1H, m), 3.70 (1H, dd, J=11.2, 7.0 Hz), 3.45-3.0 (3H, ser.m), 3.27-2.96 (5H, ser.m), 2.30 (1H, d, J=14.0 Hz), 2.04-1.2 (12H, ser.m)

64		1H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.78 (2H, d, <i>J</i>=8.5 Hz), 7.47 (2H, d, <i>J</i>=8.5 Hz), 4.29-4.08 (5H, ser.m.), 3.68 (1H, m), 2.76 (2H, m), 2.5-2.35 (5H, ser.m.), 2.10 (1H, d, <i>J</i>=12.6 Hz), 1.85-0.77 (26H, ser.m.)
67		1H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.85 (2H, d), 7.57-7.50 (4H, ser.m.), 7.37-7.24 (3H, ser.m.), 5.24 (1H, d, <i>J</i>=4.5 Hz), 4.35 (1H, m), 3.72 (1H, dd, <i>J</i>=11.0, 6.0 Hz), 3.64 (2H, t, <i>J</i>=5.2 Hz), 3.60-3.45 (4H, ser.m.), 3.43 (1H, dd, <i>J</i>=11.0, 9.3 Hz), 2.61-2.46 (6H, ser.m.), 2.35 (1H, d, <i>J</i>=14.3 Hz), 1.73-1.18 (6H, ser.m.)

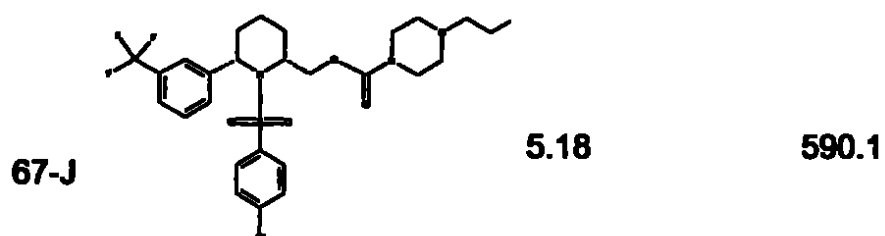
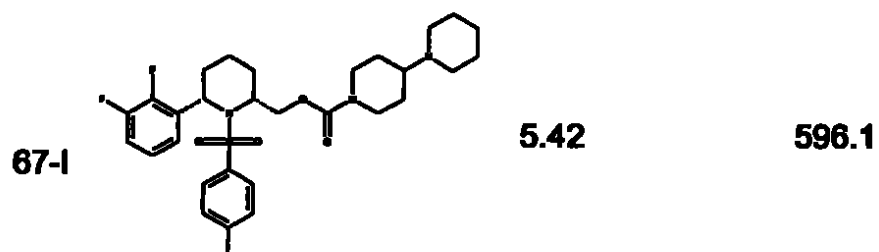
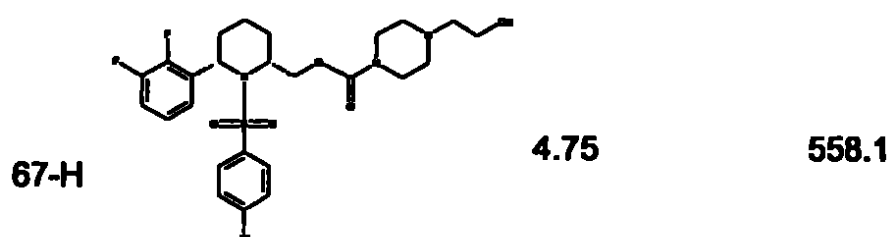
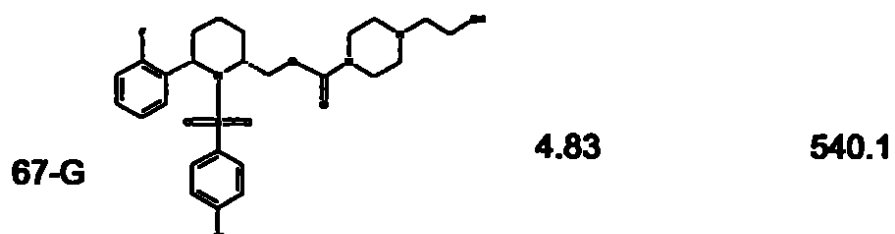
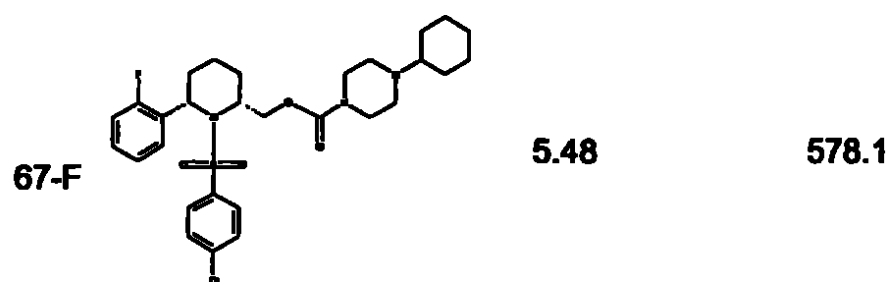
Also prepared were the following compounds:

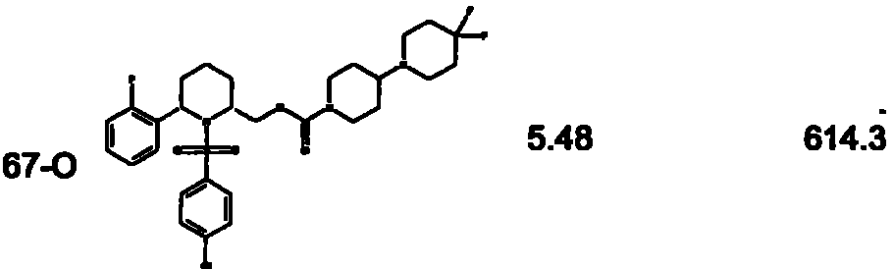
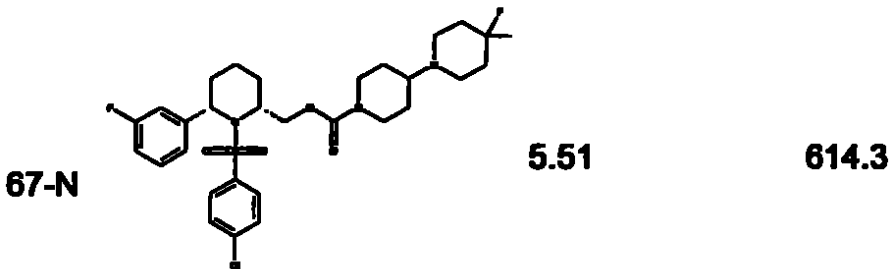
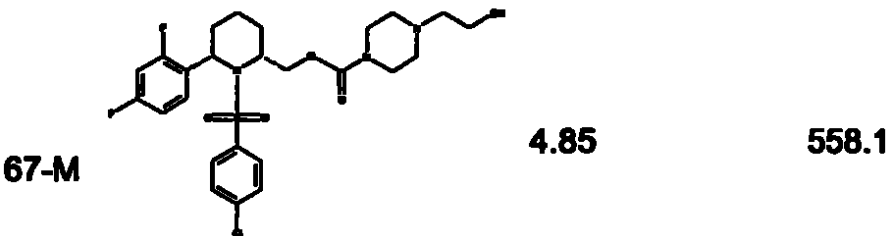
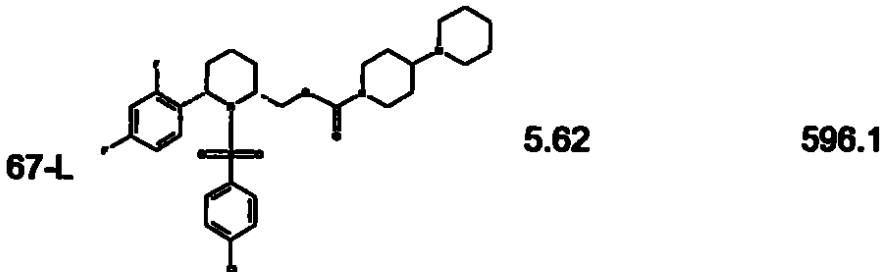
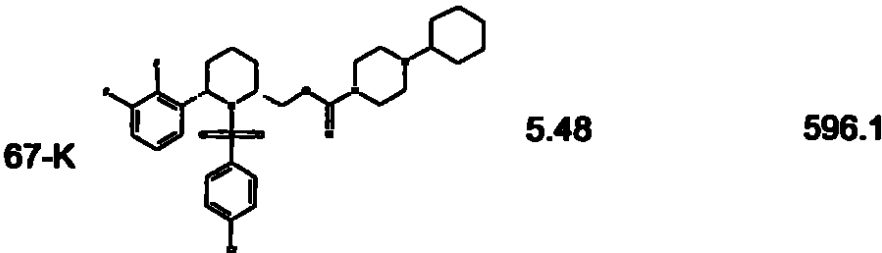
Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
67-A	 [Alpha]_D²⁰ = +51.40	5.38	578.1

- 62 -

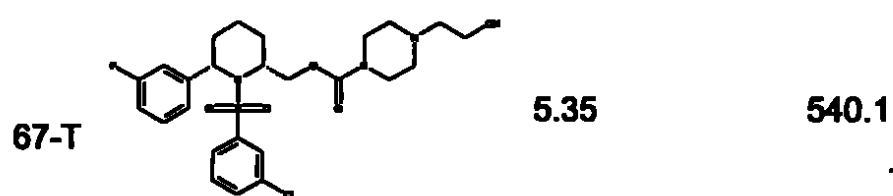
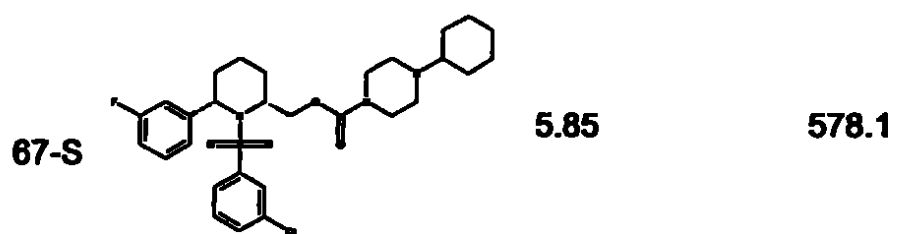
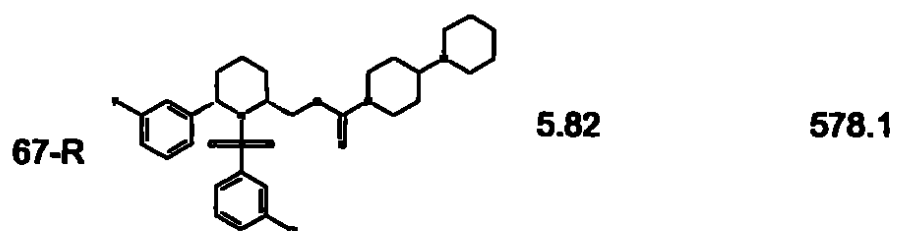
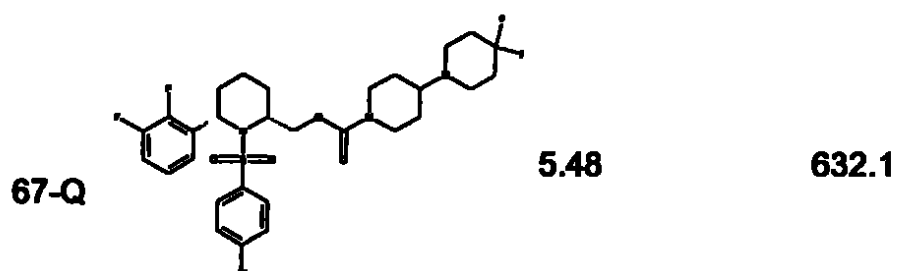
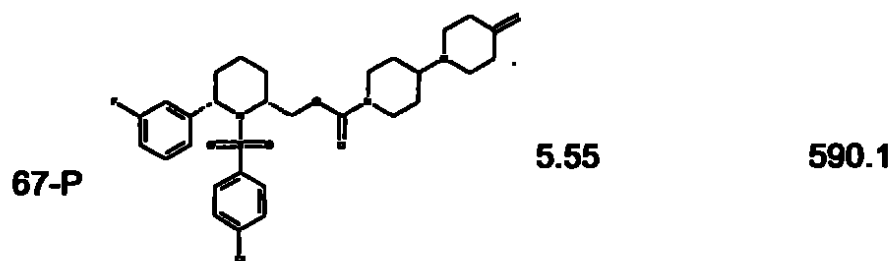


- 63 -

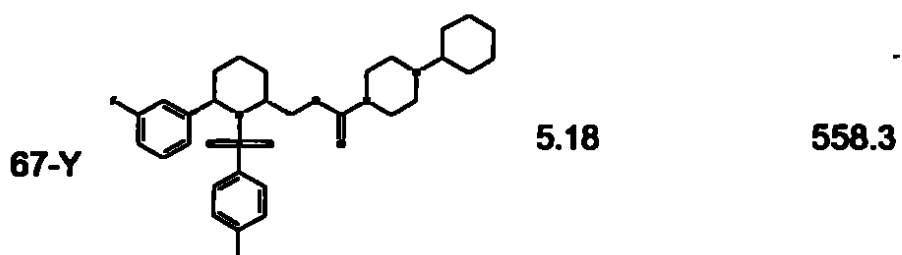
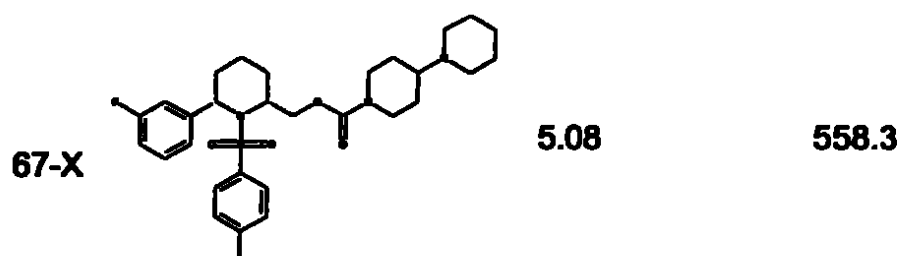
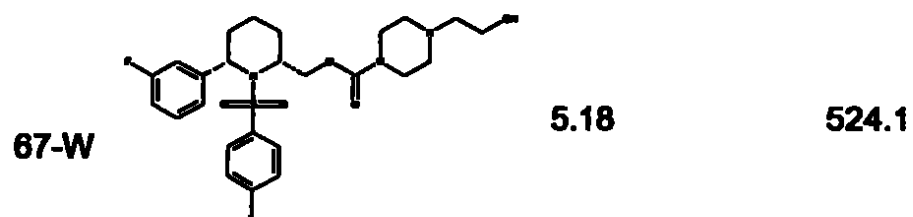
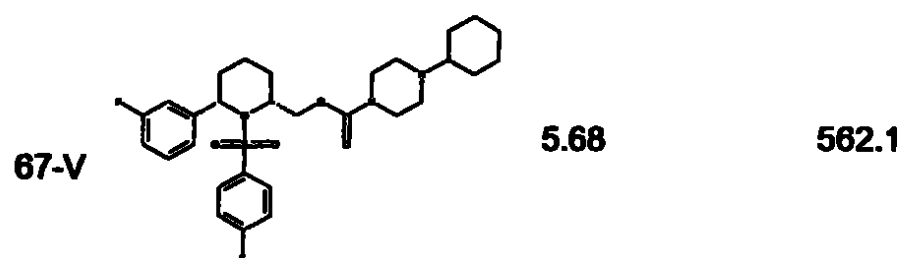
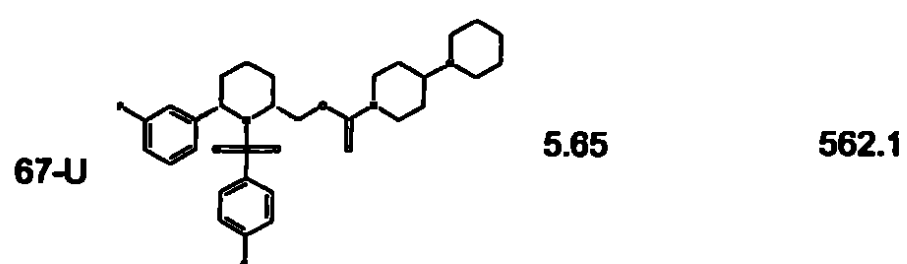




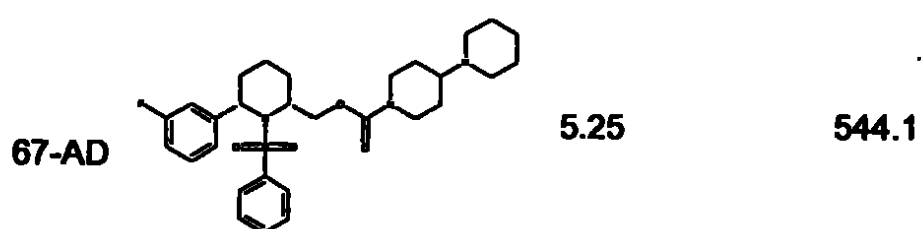
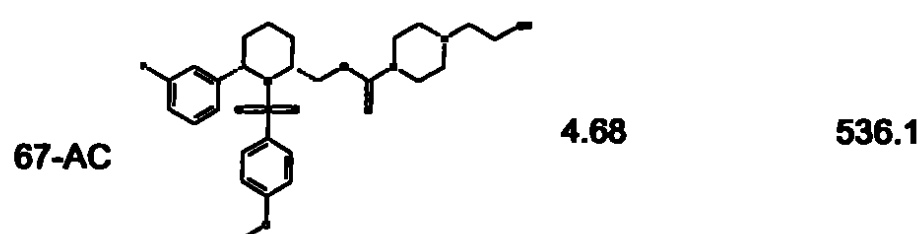
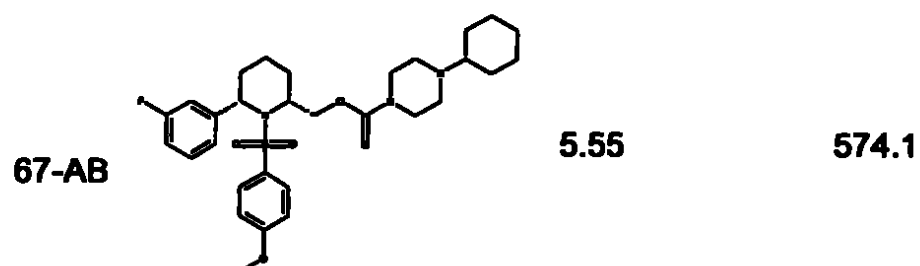
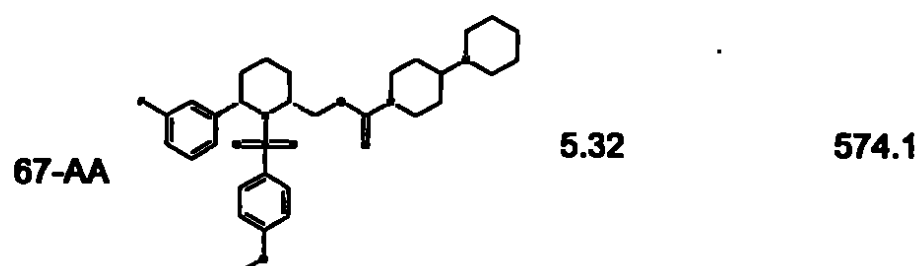
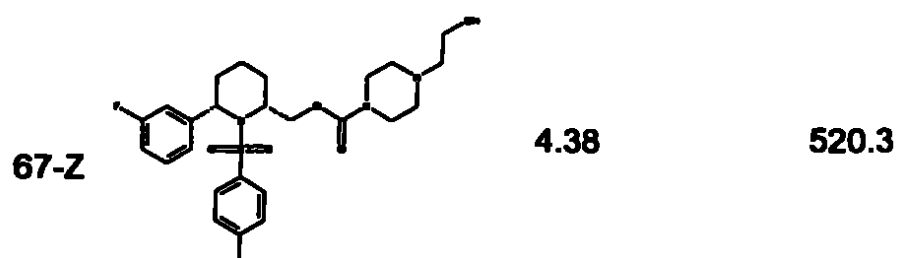
- 65 -

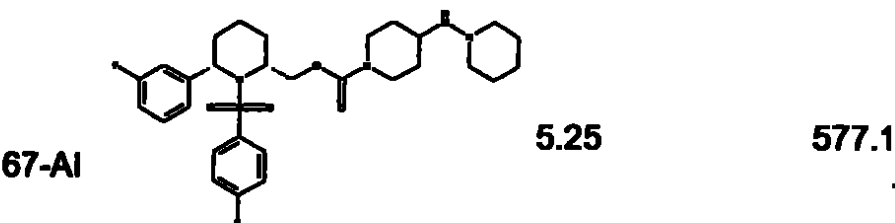
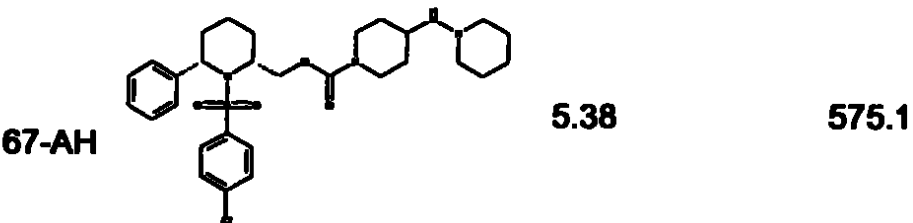
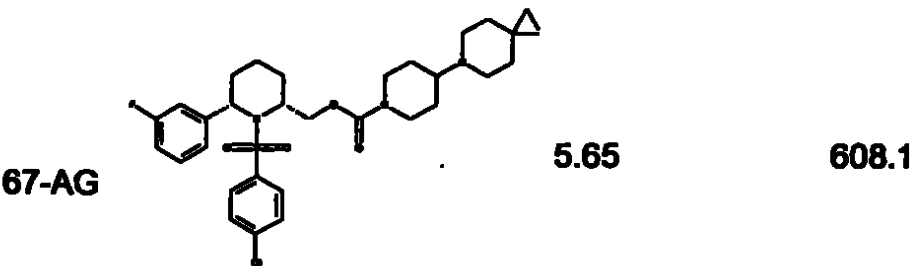
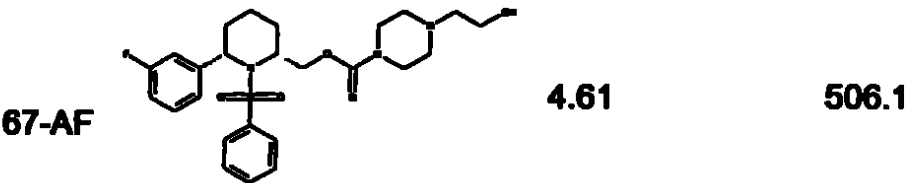
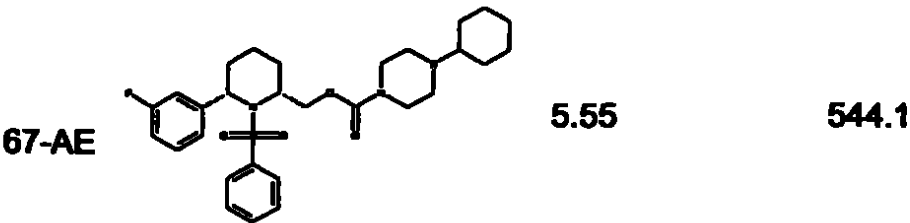


- 66 -

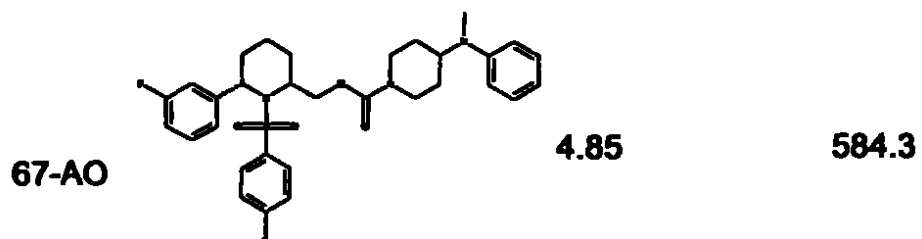
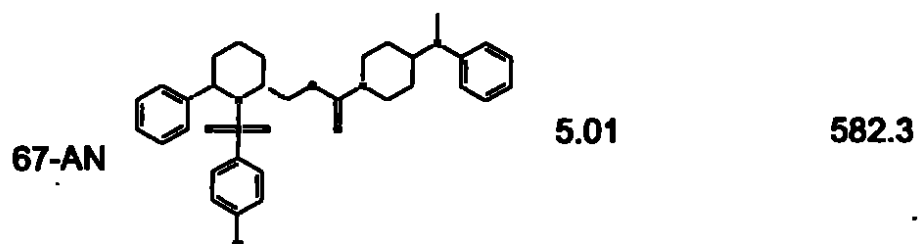
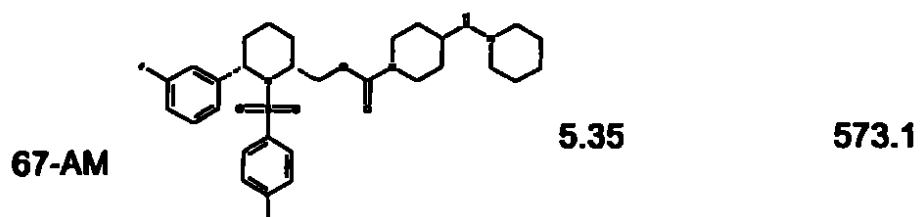
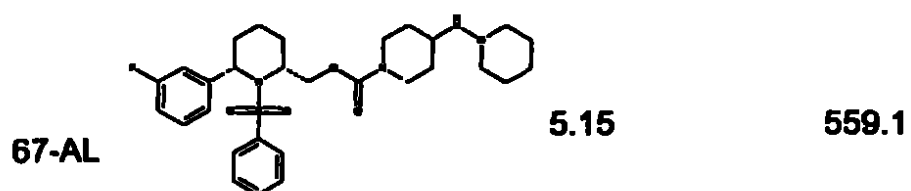
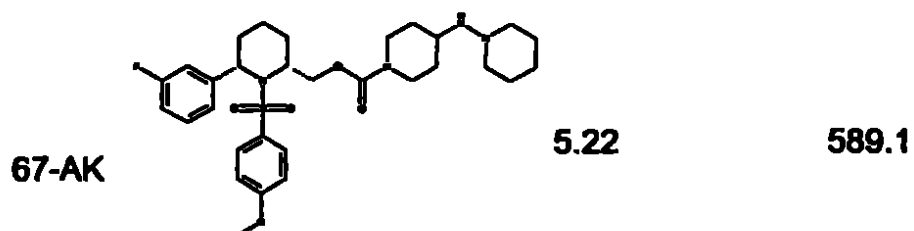
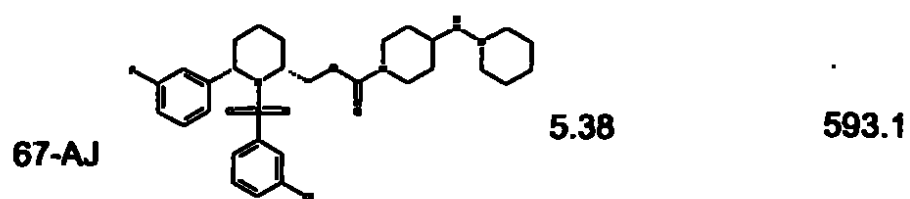


- 67 -

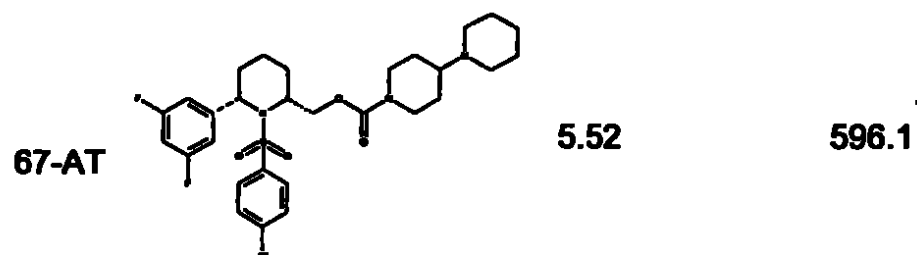
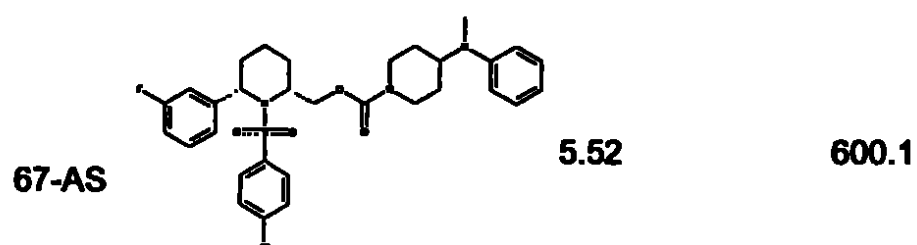
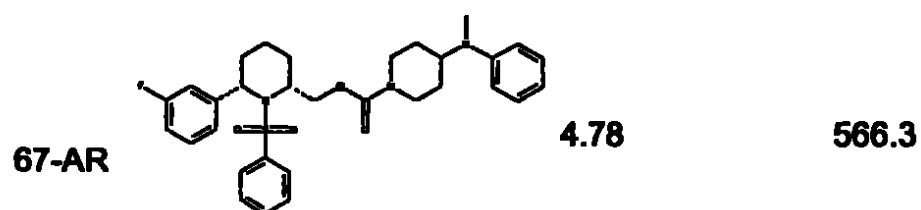
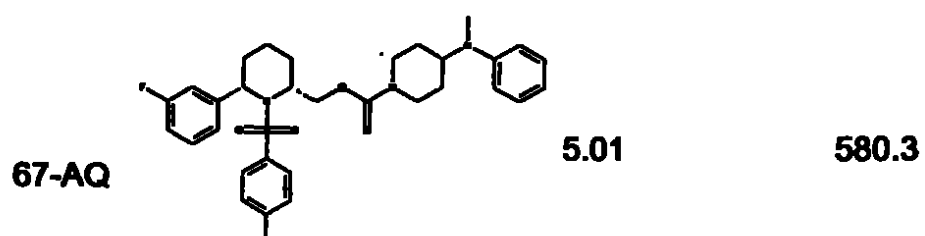
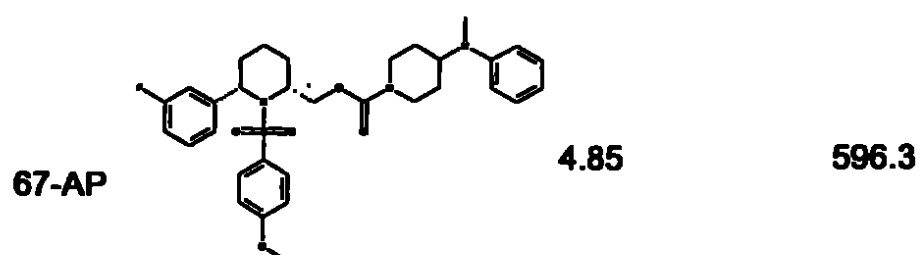




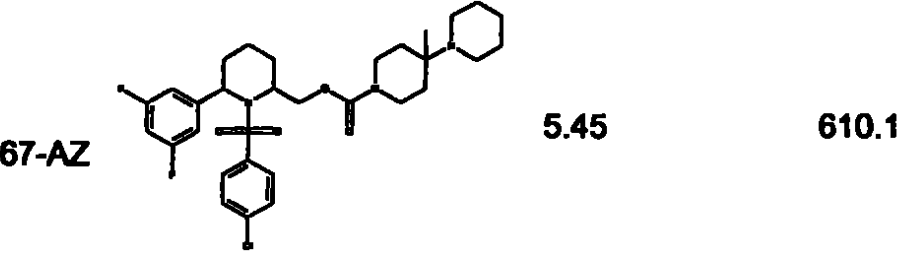
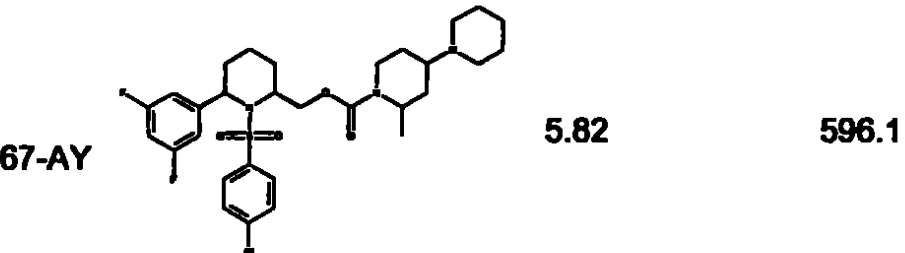
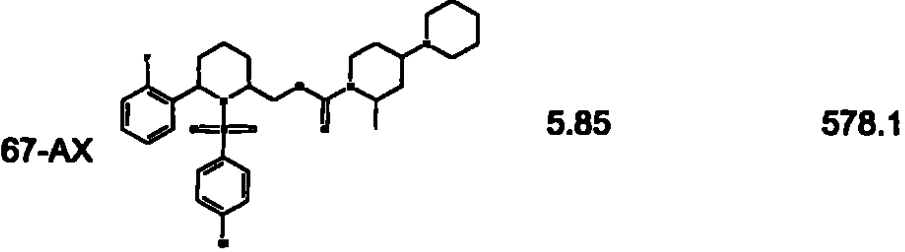
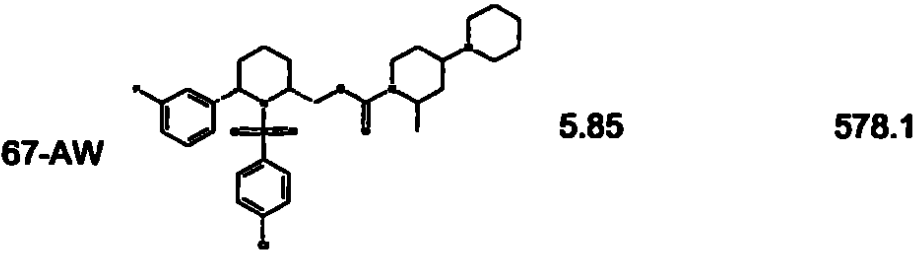
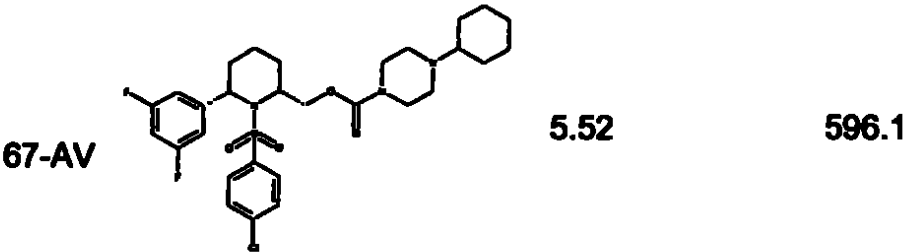
- 69 -



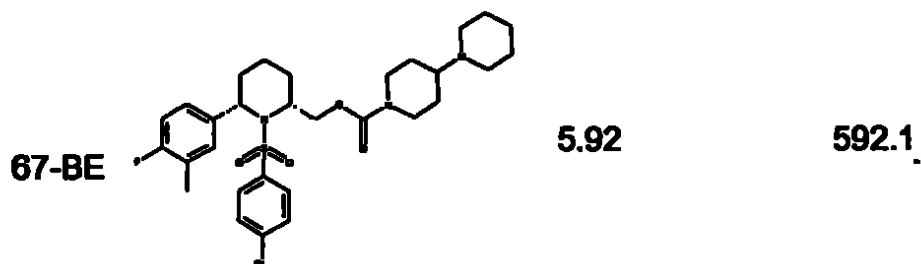
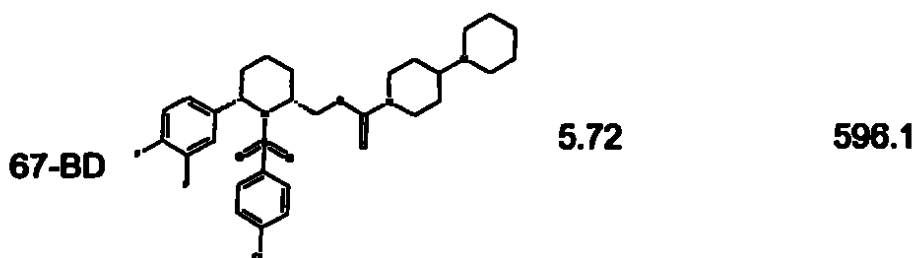
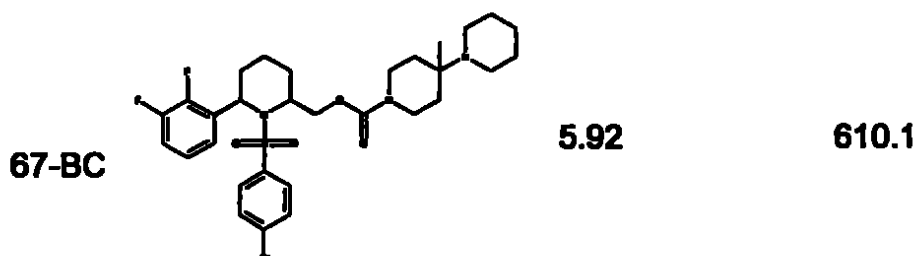
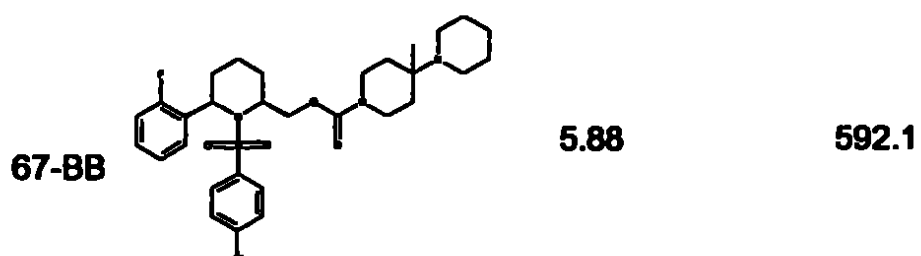
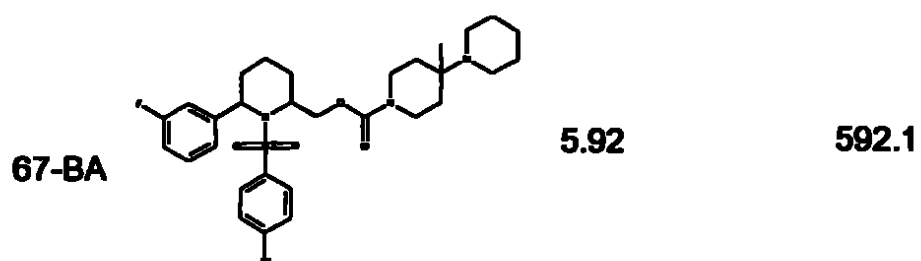
- 70 -



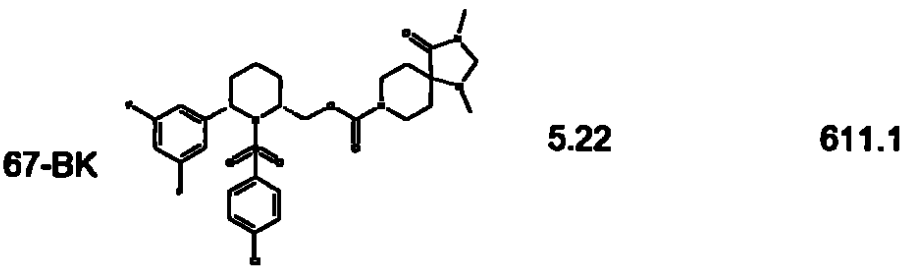
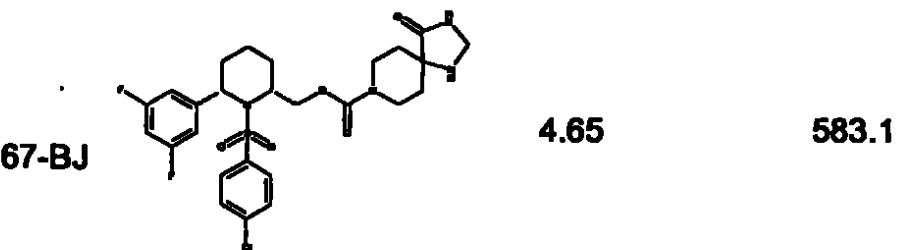
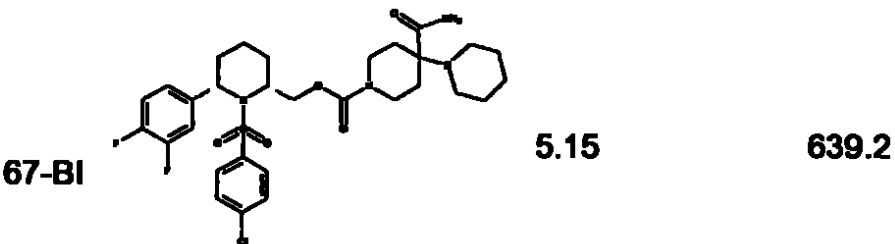
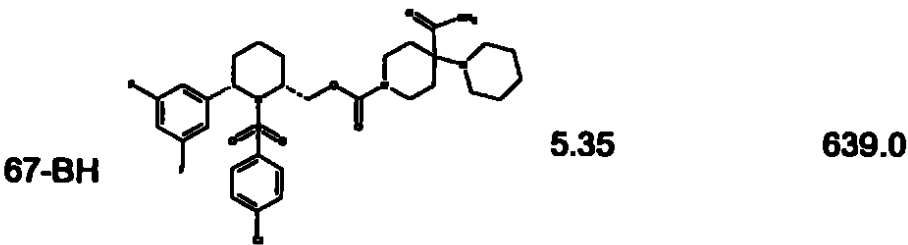
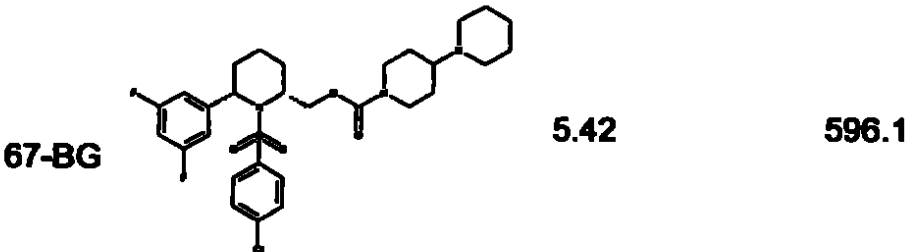
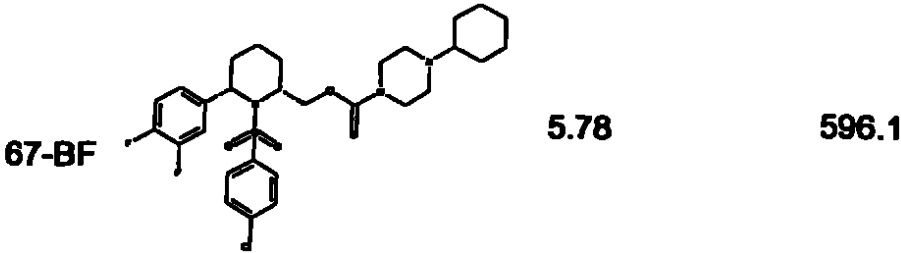
- 71 -

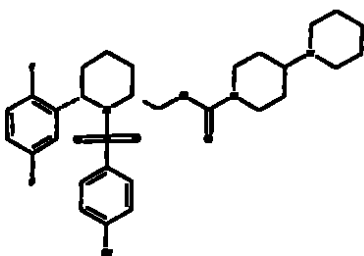
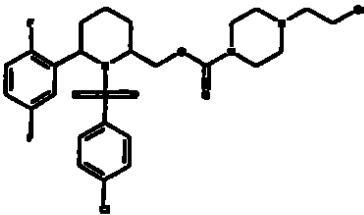
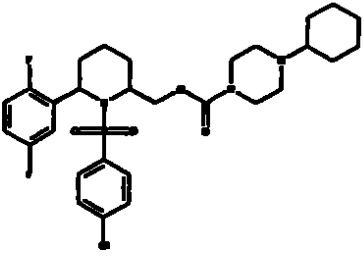
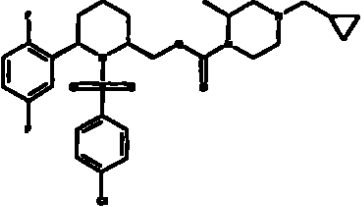
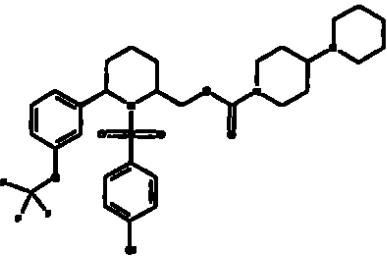
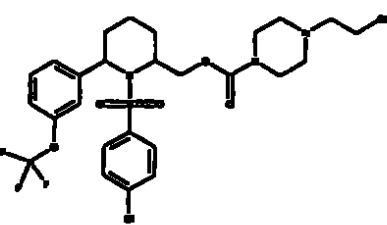


- 72 -

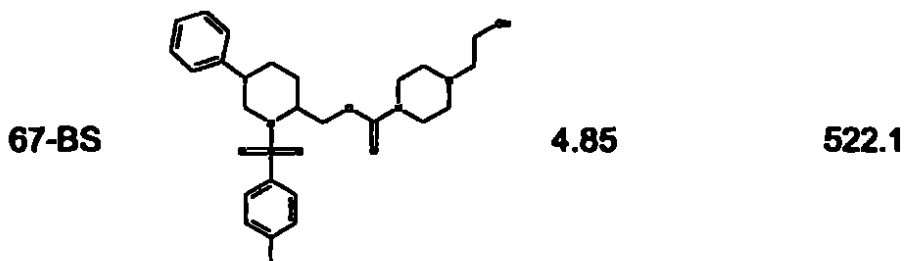
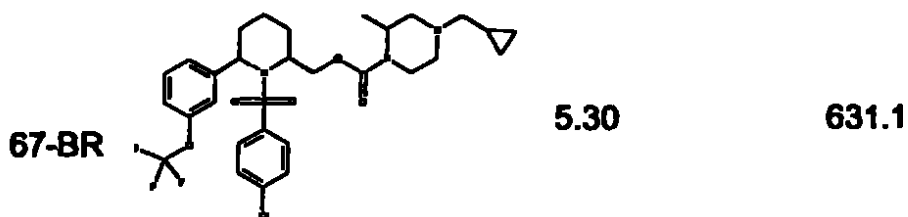


- 73 -

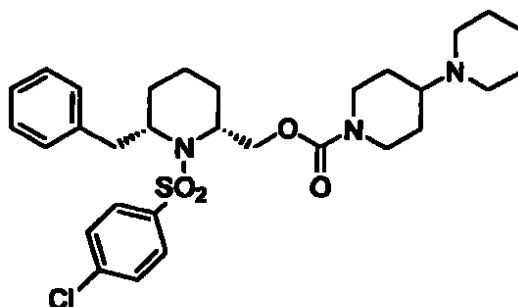


67-BL		5.00	596.1
67-BM		4.50	558.1
67-BN		5.30	596.1
67-BO		5.00	582.1
67-BP		5.50	644.2
67-BQ		5.00	606.1

- 75 -

**Example 68**

5

**Step 1**

10 (a) A solution of 1.00 g (4.29 mmol) of 2,6-dibromopyridine in a mixture of 20 mL of ether and 20 mL of THF was cooled to -78°C (becomes turbid due to partial precipitation). To this was added drop-wise 1.86 mL (4.29 mmol) of 2.3 M BuLi, and the reaction was stirred for 5 min.

15 (b) Benzaldehyde (456 mg, 4.3 mmol) was added drop-wise to the above mixture, and the reaction was stirred in the cold for 15 min, quenched with saturated NaHCO_3 , extracted with ethyl acetate, dried, concentrated. The residue was purified by chromatography using a gradient of 10-30% of ethyl acetate in hexane as solvent to give 0.85 g of oily product.

- 76 -

(c) A mixture of the above product, 5 ml of triethylsilane, 5 mL of TFA and 5 mL of DCM was heated at reflux over a period of 36 h. After evaporating most of the volatiles, the residue was redissolved in DCM, washed with 1M NaOH, dried, concentrated, and purified by chromatography using 5% ethyl acetate in hexanes.

5 Obtained 0.55 g of the product.

Step 2

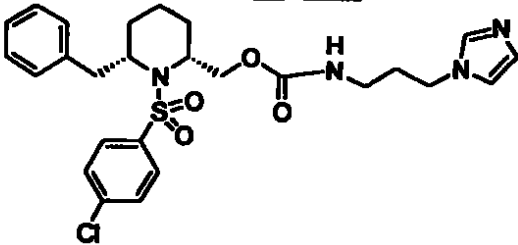
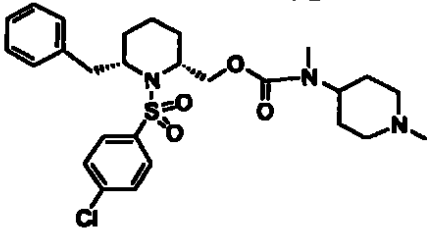
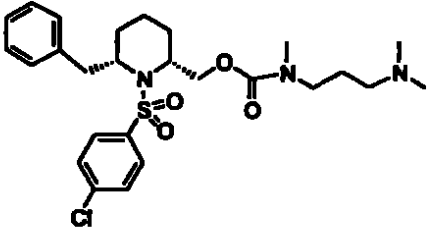
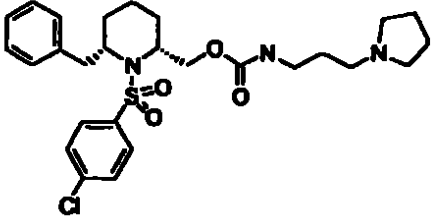
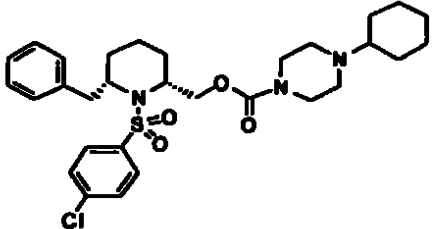
The product of step 1 was converted to the target compound using conditions described in Example 53, Preparations A and C. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.19 (5H, ser.m.), 4.42-4.22 (4H, ser.m.), 4.14 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.09 (1H, dd, J=12.0, 2.7 Hz), 2.90 (1H, t, J=12.0 Hz), 2.78 (2H, br), 2.51-2.37 (5H, ser.m.), 1.84-1.27 (16H, ser.m.); MS (ES) *m/e* 574.1 (M+H)⁺.

10

Following procedures similar to Example 68 the compounds in Table 6 were prepared.

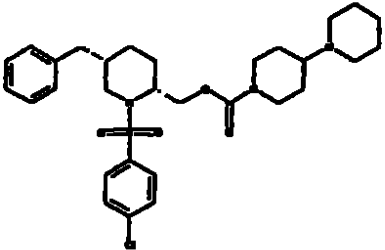
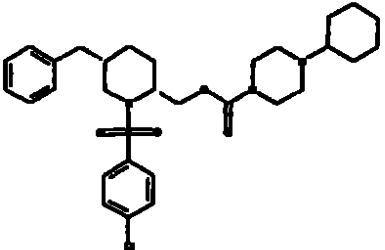
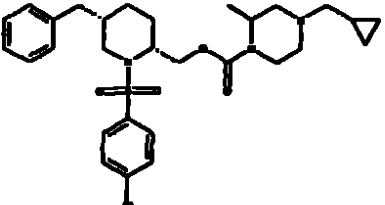
15

TABLE 6

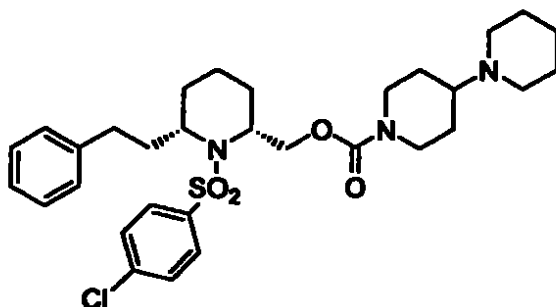
EX No.	COMPOUND	Mass Spec
69		531.1
71		534.1
72		522.1
73		534.1
74		574.1

- 78 -

Also prepared were the following compounds:

	Retention Time (minutes)	Observed Mass	
	5.35	574.3	628326
	5.38	574.3	628327
	5.05	580.3	629247

Example 75



5 Step 1

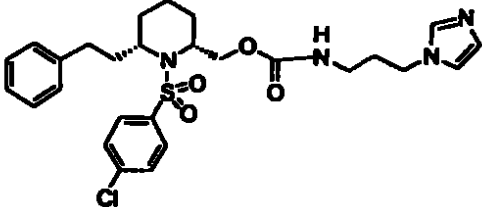
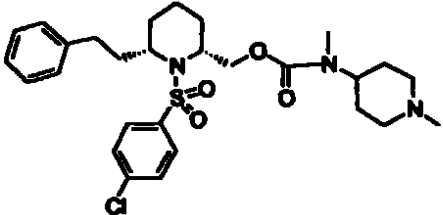
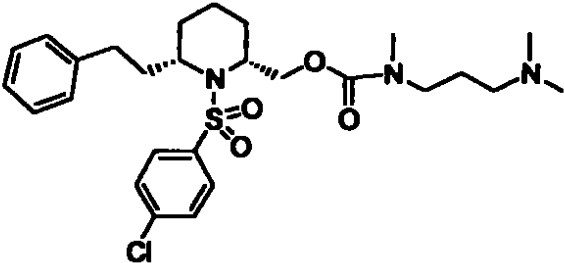
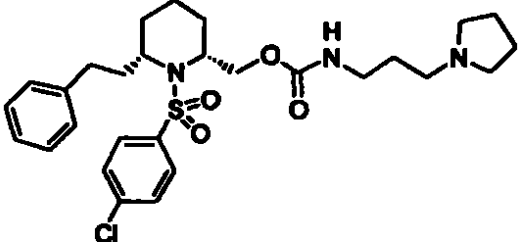
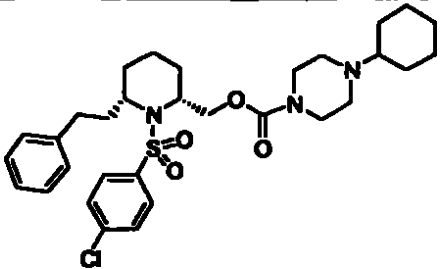
To a solution of 5.0 g (21.4 mmol) of 2,6-dibromopyridine in 50.0 mL of DCM was added 5.6 mL (40 mmol) of triethylamine, 701 mg (1 mmol) of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$, 95 mg (0.5 mmol) of CuI , and a mixture of phenylacetylene in 20.0 mL of DCM. The dark mixture was stirred overnight, washed with concentrated ammonium hydroxide, dried, concentrated, and chromatographed. Fractions containing the desired product of mono-substitution of bromine were identified by MS ($m/z=258.1$), yield 2.41 g.

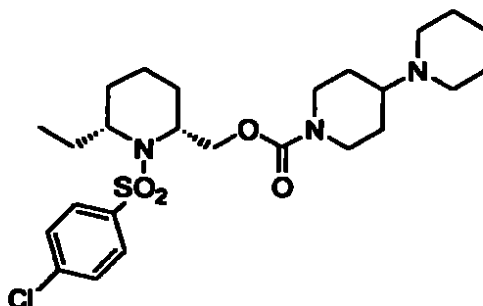
Step 2

The product of step 1 was converted to the target compound using conditions described in Example 53, Preparations A and C. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31-7.16 (5H, ser.m.), 4.30 (4H, m), 4.13 (1H, m), 3.97 (1H, m), 2.73 (4H, m), 2.42 (5H, m), 2.04 (1H, m), 1.78-1.15 (17H, ser.m.); MS (ES) *m/e* 588.1 (M+H)⁺.

Following procedures similar to those of Example 75 the compounds in Table 7 were prepared.

TABLE 7

EX No.	COMPOUND	Mass Spec
76		545.1
78		548.1
79		536.1
80		548.1
81		588.1

Example 82**Step 1**

To a solution of 5.0 g (21.2 mmol) of 2,6-dibromopyridine in THF at -78°C was added 9.2 mL (21 mmol) of 2.3 M solution of n-BuLi in hexanes, followed by 2.3 mL (30 mmol) of DMF. The mixture was stirred for 45 min in the cold, quenched with saturated NaHCO₃, extracted with ethyl acetate and the product purified by column chromatography (3% ethyl acetate in hexanes) to furnish 1.13 g of 2-bromo-6-formylpyridine.

Step 2

(a) A mixture containing 750 mg (4.05 mmol) of product of step 1, 1.41 g (4.46 mmol) of vinyltributyltin, 231 mg (0.2 mmol) of Pd(PPh₃)₄, and 5.0 mL of DMF was heated for 12 h at 90 °C. The volatiles were evaporated, and the residue purified by chromatography (3-5% ethyl acetate in hexanes) to furnish 360 mg of 2-formyl-6-vinylpyridine.

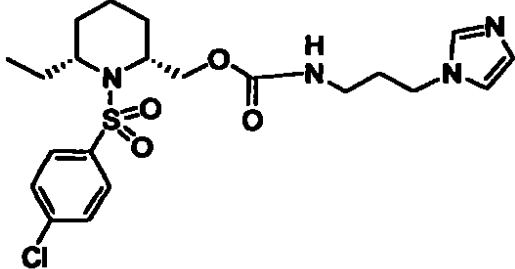
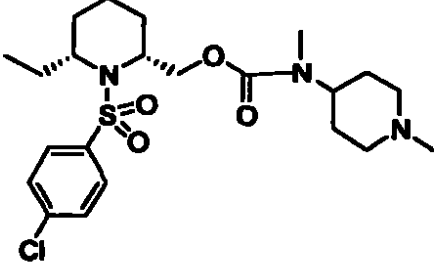
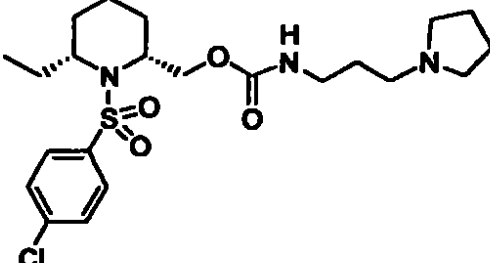
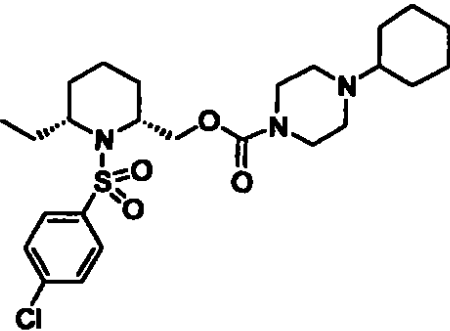
(b) The above product was hydrogenated at 50 psi over catalytic PtO₂ using 1:3 mixture of AcOH and MeOH as solvent to furnish 87 mg of reduced product

Step 3

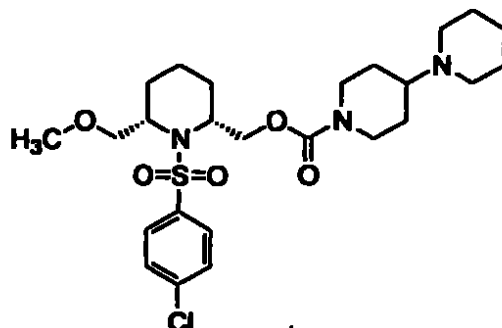
The product of step 2 was converted to the target compound using conditions described in Example 53, Preparations C. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.77 (2H, d, J=8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8 Hz), 4.29-4.22 (4H, ser.m.), 4.05 (1H, m), 3.79 (1H, m), 2.77 (2H, br), 2.50-2.37 (5H, ser.m.), 1.83-1.70 (6H, ser.m.), 1.62-1.10 (12H, ser.m.), 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz); MS (ES) m/e 512.1 (M+H)⁺.

Following procedures similar to those of Example 82 the compounds in Table 8 were prepared.

TABLE 8

EX No.	COMPOUND	Mass Spec
83		469.1
85		472.1
86		472.1
87		512.1

- 83 -

Example 88**Step 1**

- 5 To a solution of 2,6-pyridinedicarboxylate methyl ester (19.52 g; 100 mmol) in ice-cooled anhydrous methanol (300 ml) is added sodium borohydride (3.03 g; 80 mmol) portion-wise then the reaction is stirred 30 min at room temperature. Another 1.0 g of sodium borohydride is added to the mixture and the reaction is stirred an additional 30 minutes. After concentration, the crude is diluted with water and CH₂Cl₂ and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers are dried over Na₂SO₄, concentrated, and the residue is subjected to flash-chromatography over silica gel (eluting CH₂Cl₂/MeOH 95:5) to give 11.09 g (66%) of alcohol, as a white solid.
- 10

Step 2

- To a solution of alcohol (9.00 g; 53.8 mmol) in anhydrous THF (200 mL) at 0 C is added NaH 60% in mineral oil (2.60 g; 64.6 mmol) followed by dimethylsulfate (6.60 ml; 70 mmol) and the reaction is stirred 2 h at 35 C. After concentration, the crude is diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers are dried over Na₂SO₄, concentrated, and the residue is subjected to flash-chromatography over silica gel (eluting CH₂Cl₂/MeOH 95:5). The purified product is dissolved in CH₂Cl₂/MeOH, treated with an excess of 1 N HCl in Et₂O and concentrated to provide 11.5 g (98%) of pyridine intermediate, as a hydrochloride salt.
- 15
- 20

Step 3

- A mixture of pyridine intermediate (11.50 g; 52.8 mmol) and platinum (IV) oxide (1 g) in ethanol is hydrogenated 16 h at 40 psi, filtered over Celite and concentrated to provide 11.60 g of crude piperidine amine, as a white solid.
- 25

Step 4

To a suspension of piperidine amine (11.60 g; 52.1 mmol) in anhydrous THF (50 ml) at 0 C is slowly added lithium aluminum hydride 1 N in THF (200 ml; 200

- 84 -

mmol), then the reaction is allowed to warm to room temperature and stirred an additional 1 h. The reaction is quenched with an excess of AcOEt, diluted with 0.5 N aqueous NaOH solution, and extracted with AcOEt and CH₂Cl₂. Combined organic layers are dried over Na₂SO₄ and concentrated to provide 8.3 g of crude piperidine alcohol, as an oil.

Step 5

A solution of piperidine alcohol (8.3 g; 52.1 mmol), tert-butyldimethylsilyl chloride (8.6 g; 57.3 mmol) and triethylamine (8.7 ml; 62.5 mmol) in anhydrous 1,2-dichloroethane (100 ml) is stirred 16 h at 60 C. The reaction mixture is diluted with 0.5 N aqueous NaOH solution and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers are dried over Na₂SO₄, concentrated, and the residue is subjected to flash-chromatography over silica gel (eluting CH₂Cl₂/AcOEt 95:5 to 70:30) to provide 5.0 g (35%) of O-protected piperidine, as an oil.

Step 6

A solution of O-protected piperidine (2.50 g; 9.14 mmol), 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (2.90 g; 13.7 mmol) and triethylamine (1.53 ml; 11 mmol) in anhydrous 1,2-dichloroethane (25 ml) is stirred 3 h at 60 C then overnight at room temperature. The reaction mixture is diluted with 0.5 N aqueous NaOH solution and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers are dried over Na₂SO₄, concentrated, and the residue is subjected to flash-chromatography over silica gel (eluting CH₂Cl₂) to provide 3.72 g (90%) of O-protected sulfonamide, as an oil.

Step 7

To a solution of O-protected sulfonamide (3.70 g; 8.3 mmol) in anhydrous THF (50 ml) is added TBAF 1 N in THF (16.6 ml; 16.6 mmol) and the reaction is stirred overnight at room temperature. After concentration, the crude is diluted with 5% NaHCO₃ aqueous solution and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers are dried over Na₂SO₄, concentrated, and the residue is subjected to flash-chromatography over silica gel (eluting CH₂Cl₂) to give 2.50 g (93%) of sulfonamide alcohol, as an oil: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.40-3.70 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.40-1.70 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 3H); HRMS (MH⁺) 334.0883.

Step 8

- 85 -

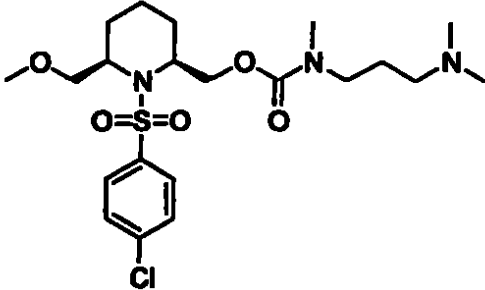
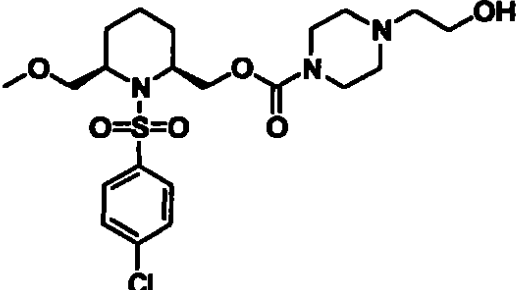
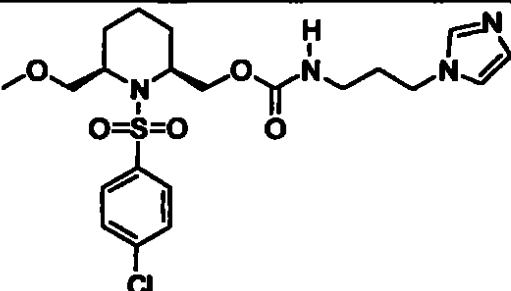
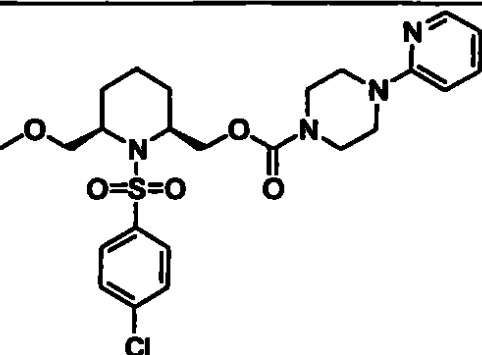
To a solution of sulfonamide alcohol (2.50 g; 7.50 mmol) and p-nitrophenyl chloroformate (1.70 g; 8.25 mmol) in anhydrous THF (30 ml) is slowly added triethylamine (1.20 ml; 8.25 mmol) and the reaction is stirred overnight at room temperature. After concentration, the residue is subjected to flash-chromatography over silica gel (eluting Hexanes/AcOEt 90:10) to give 3.70 g (99%) of sulfonamide p-nitrophenylcarbonate, as a foam.

Step 9

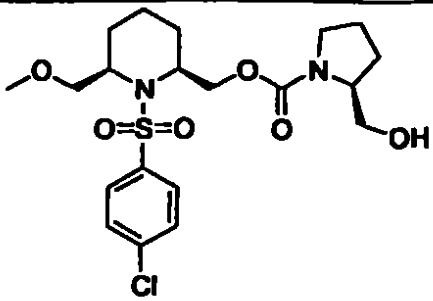
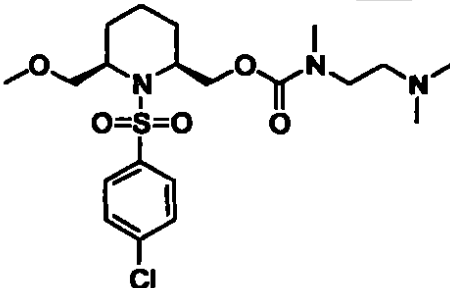
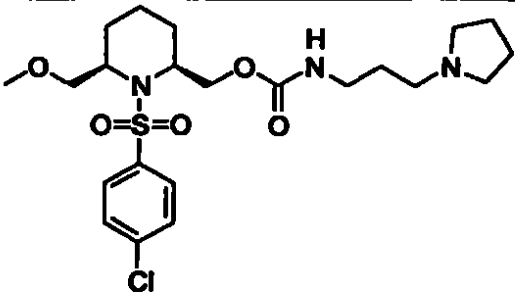
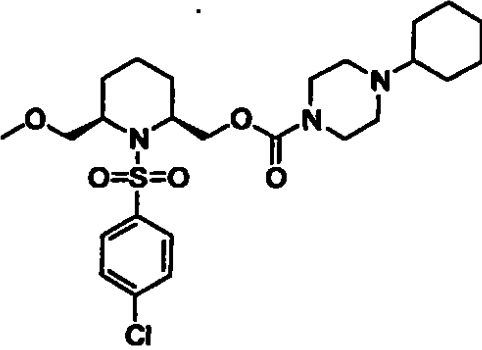
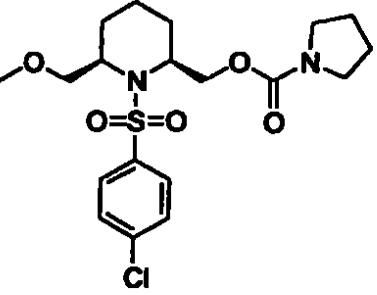
A solution of sulfonamide p-nitrophenylcarbonate (50 mg; 0.10 mmol) and 4-piperidinopiperidine (84 mg; 0.50 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 ml) is stirred overnight at room temperature. The reaction mixture is diluted with 0.5 N aqueous NaOH solution and CH₂Cl₂ and the organic layer is directly subjected to preparative chromatography over silica gel (eluting CH₂Cl₂) then treated with dry 1 N HCl in Et₂O to provide 7 mg of product: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.85-4.00 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.65-2.90 (m, 2H), 2.10-2.60 (m, 6H), 1.80-1.90 (br d, 2H), 1.00-1.80 (m, 12H); HRMS (MH⁺) 528.2305.

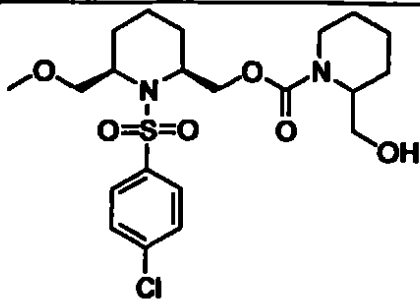
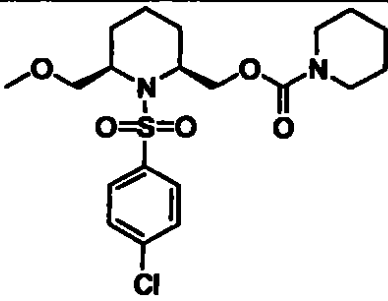
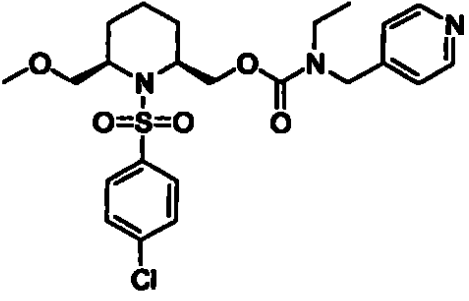
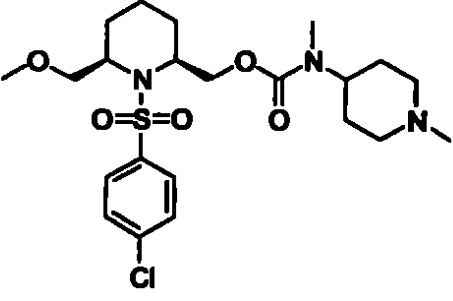
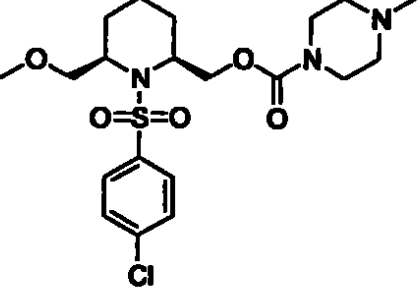
Following the procedures similar to those in Example 88 the compounds in Table 9 were prepared.

Table 9

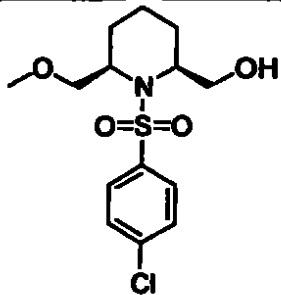
EX No.	COMPOUND	High Res. Mass Spec
89	 <chem>CN(C)CCOC(=O)N1CCCCC1CSC(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2CO</chem>	476.1985
90	 <chem>OCN1CCCCC1COC(=O)N2CCCCC2CSC(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3CO</chem>	490.1776
91	 <chem>c1cc[nH]c1CCOC(=O)N2CCCCC2CSC(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3CO</chem>	485.1630
92	 <chem>c1ccncc1N2CCCCC2COC(=O)N3CCCCC3CSC(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4CO</chem>	523.1792

- 87 -

93	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)NCCO</chem>	460.1440
94	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)NCCN(C)C</chem>	462.1656
95	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)NCCCN1CCCC1</chem>	488.1989
96	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)NCCN(C1CCCCC1)CC</chem>	528.2304
97	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)N1CCCC1</chem>	431.1413

98	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)N(CCO)C1CCCCC1</chem>	475.1661
99	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)N1CCCCC1</chem>	445.1568
101	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)N(CCc2ccncc2)C1CCCCC1</chem>	496.1679
102	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)N(C)C1CCNCC1</chem>	488.1986
103	 <chem>COCN(CCS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1)CCOC(=O)N1CCN(C)CC1</chem>	460.1677

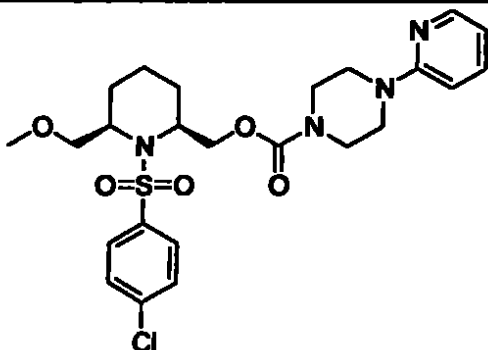
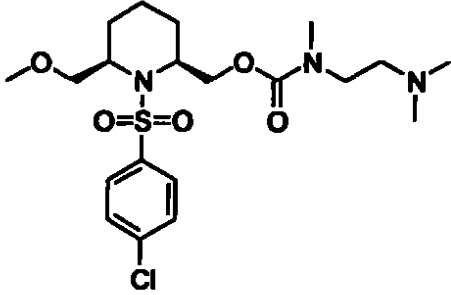
- 89 -

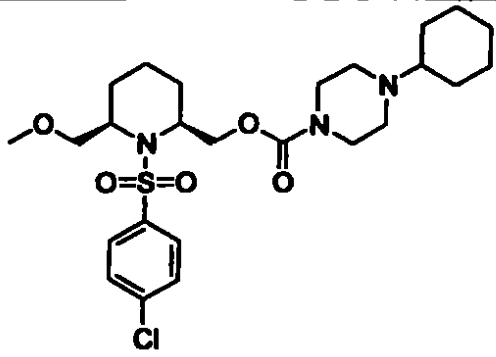
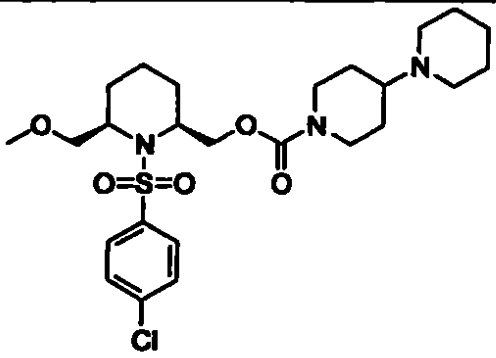
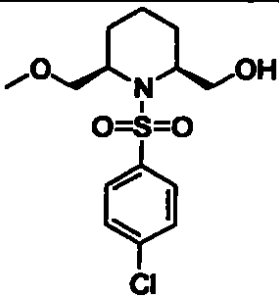
104		334.0883
-----	---	----------

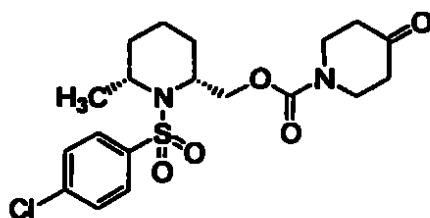
NMR data for compounds in Table 9 is given in Table 10.

5

TABLE 10

EX No.	COMPOUND	NMR (δ)
92		8.19 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H), 6.60-6.75 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.40-3.75 (m, 10H), 3.35 (s, 3H), 1.50-1.80 (m, 3H), 1.05-1.40 (m, 3H)
94		7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.35 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.45-1.80 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.13 (m, 1H)

96		7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.35 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.45-2.65 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 1.45-1.90 (m, 6H), 1.00-1.40 (m, 10H)
100		7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.85-4.00 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.65-2.90 (m, 2H), 2.10-2.60 (m, 6H), 1.80-1.90 (br d, 2H), 1.00-1.80 (m, 12H)
104		7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.40-3.70 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.40-1.70 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 3H)

Example 105**Preparation A**

5

Step 1

Treat the 4-nitrophenylcarbonate product of Example 1, step 4-a (1.26 g) in methanol (50 mL) with 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decane (0.76 mL) and stir the resulting mixture at room temperature for 66 h. Concentrate the reaction mixture *in*

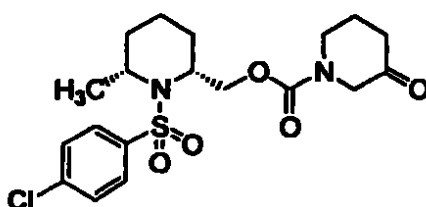
10

- 91 -

vacuo and partition the residue between ethyl acetate / 10% sodium hydroxide solution. Extract the ethyl acetate (EtOAc) solution with water, and then brine. Concentrate the dried (MgSO₄) EtOAc solution *in vacuo* to give a pale yellow oil (1.26 g). Chromatograph this oil on silica gel plates (8, 1000 μ) using EtOAc:hexane 1:3 as eluant (two elutions) to give the title compound, as a colorless oil (1.11 g).

Step 2

To the product of step 1 (1.10 g) in dichloromethane (20 mL), add 40% trifluoroacetic acid (TFA) in water (8 mL), and stir the resulting mixture for 4 hr. Add additional 40% TFA in water (6 mL). After 2 h, add 40% TFA in water (3 mL). Stir the resulting mixture at room temperature for 18 hr. Separate the reaction mixture. Partition the dichloromethane solution water and then sodium bicarbonate solution. Concentrate the dried (MgSO₄) dichloromethane solution *in vacuo* to give a colorless foam. Chromatograph this foam on silica gel plates (8, 1000 μ) using EtOAc:hexane 1:3 as eluant to give the title compound (0.80 g).

Preparation B**Step 1**

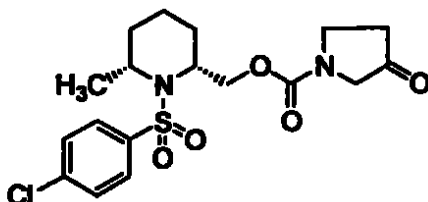
Treat the 4-nitrophenylcarbonate product of Example 1, step 4-a (0.100 g) in methanol (55 mL) with 3-hydroxypiperidine (0.060 g, liberated from the hydrochloride salt) and stir the resulting mixture at room temperature for 24 h. Concentrate the reaction mixture *in vacuo* and partition the residue between ethyl acetate / 10% sodium hydroxide solution. Extract the ethyl acetate (EtOAc) solution with water, and then brine. Concentrate the dried (MgSO₄) EtOAc solution *in vacuo* to give the title compound, as a colorless oil (0.10 g).

Step 2

Treat the product from step 1, in acetone (5 mL) with Jones Reagent (0.40 mL) for 40 min at room temperature. Quench the reaction mixture with MeOH (2mL), filter, and dilute with dichloromethane. Extract the organic mixture with brine. Concentrate the dried (MgSO₄) solution *in vacuo* to a residue (0.070 g). Chromatograph this

- 92 -

residue on silica gel plates (1, 1000 μ) using EtOAc:hexane 1:3 as eluant to give the title compound (0.040 g).

Preparation C

5

Follow essentially the same procedure as Preparation B, except start with 3-hydroxypyrrolidine (0.060 g) to give the title compound (0.030 g).

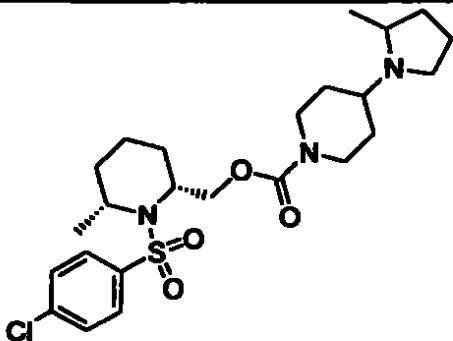
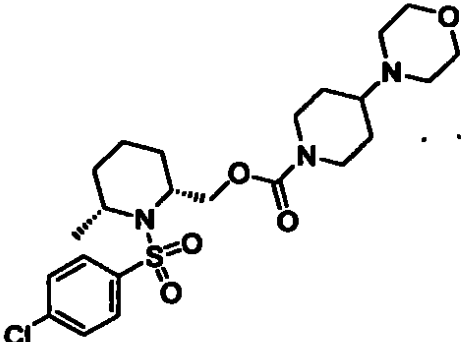
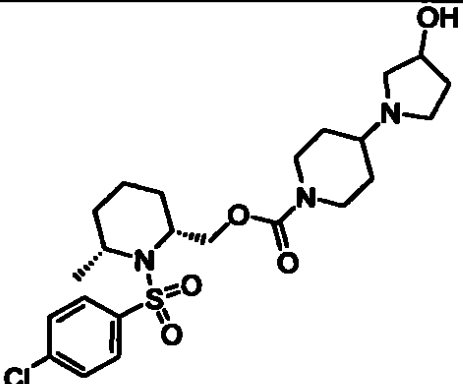
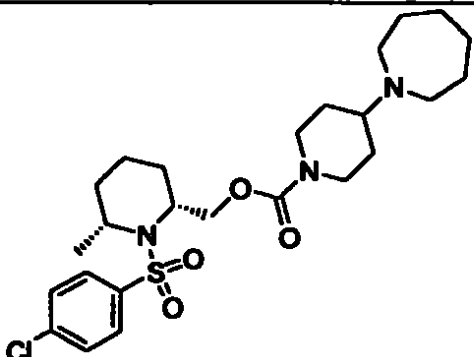
Preparation D

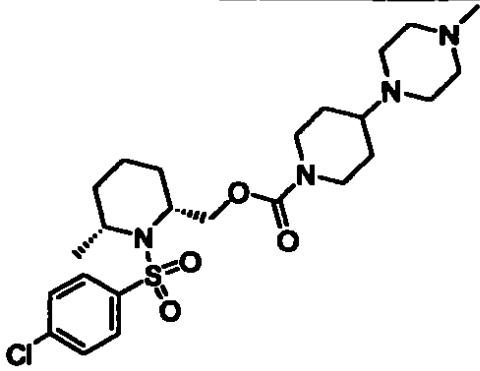
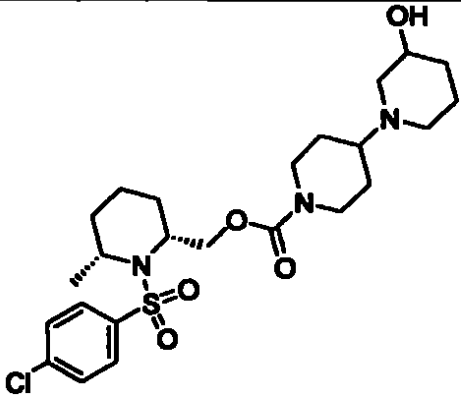
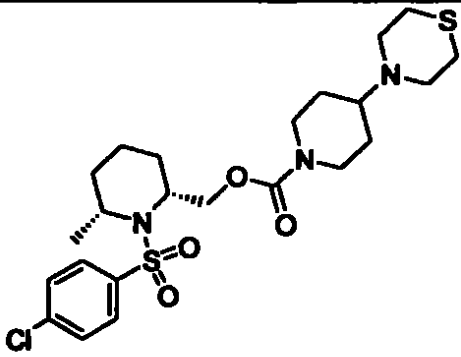
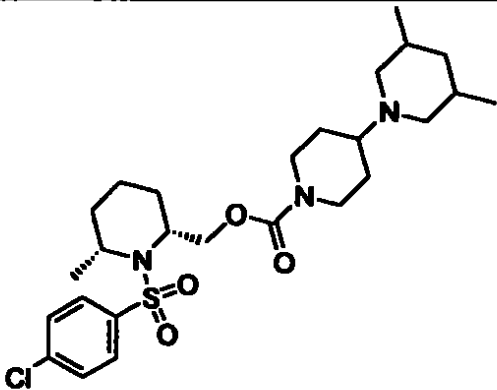
10 Following the procedure described below, the compounds in Table 11 are prepared from the appropriate ketones and amines. The ketones and amines used will be apparent to those skilled in the art from the compounds in Table 11.

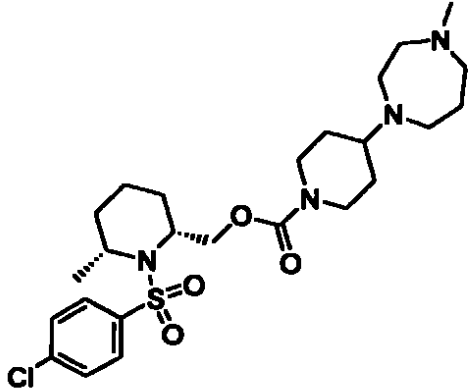
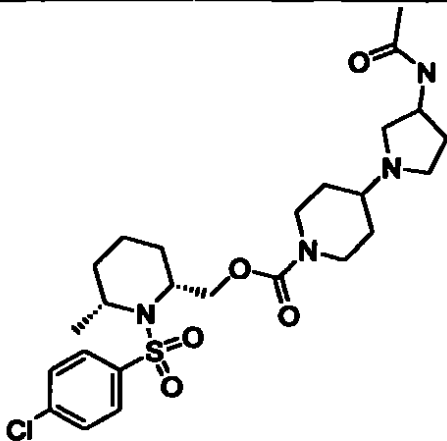
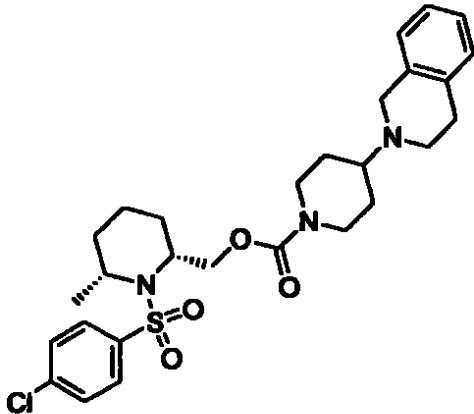
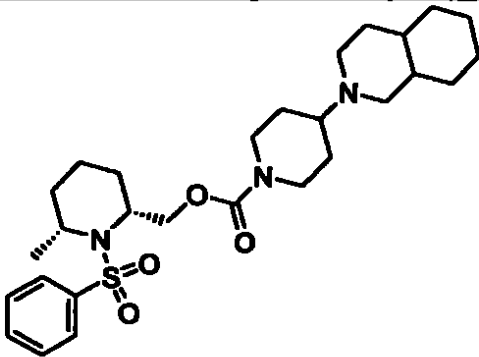
Using Bohdan Miniblocks (6 mL cartridge), dispense ketones from Preparation A, B or C (0.010 g) in MeOH:AcOH 9:1 (1 mL). Add amines (1.2 equiv) followed by MP-cyanoborohydride resin (~2 equiv, 20 to 30 mg., 2.37 mmol/g, Argonaut). Shake
15 the resulting mixture at room temperature for 20 hr. Add PS-isocyanate resin (50 – 60 mg, 4 equiv. 1.44 mmol/1 g, Argonaut). After 4h, add additional PS-isocyanate resin (90-100 mg) and leave shaking overnight. Filter from Bohdan block to block and wash the residue with MeOH (1 mL). Add MP-TsOH resin (~4 equiv., 1.46 mmol/mg, Argonaut) to filtrate followed by dichloroethane (1 mL). Shake for 2-4 hr. Drain and
20 wash with MeOH (1 mL, 3 times). Add 2M NH₃/MeOH (1.5 mL), shake for 30 min. Drain into vials. Add 2M NH₃/MeOH (2 mL) and shake for 10 min. and drain. Remove the solvent in to give the products in Table 11.

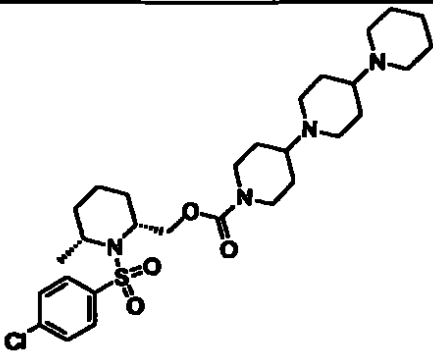
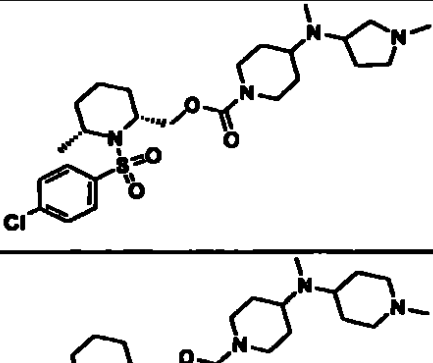
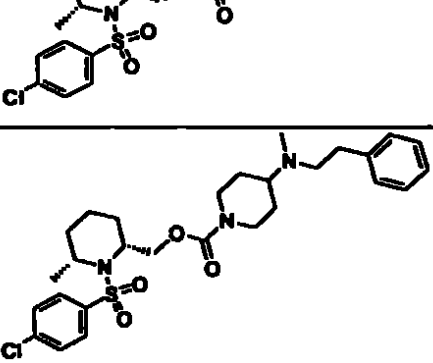
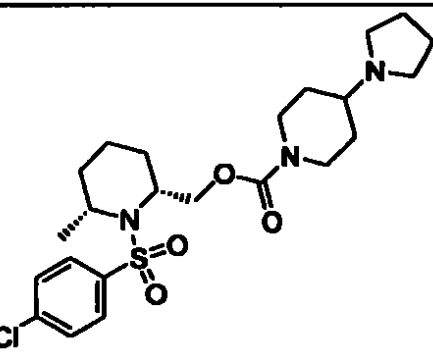
- 93 -

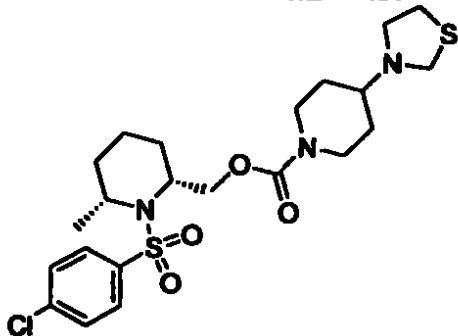
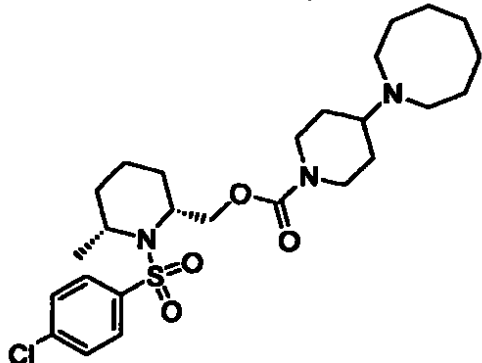
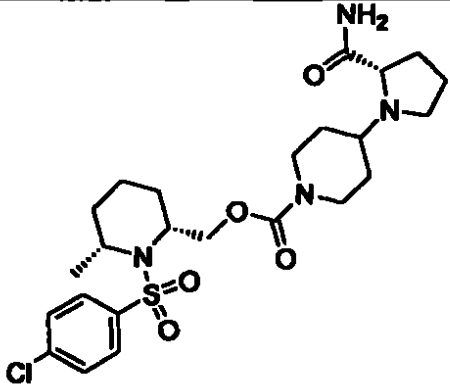
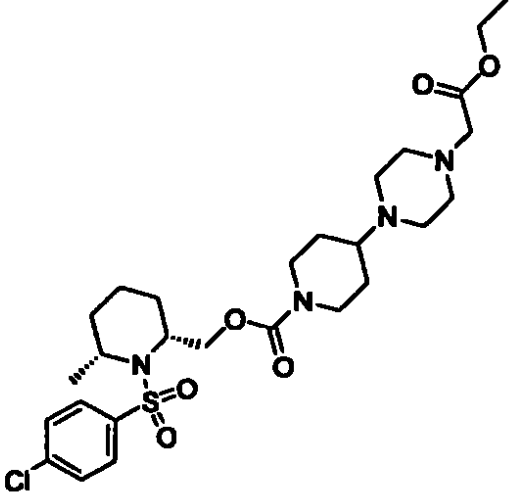
TABLE 11

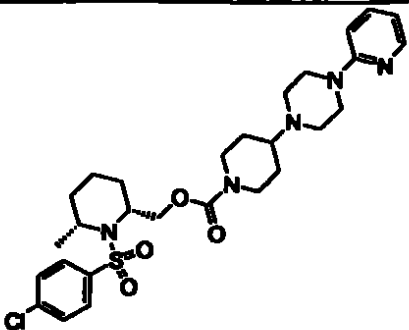
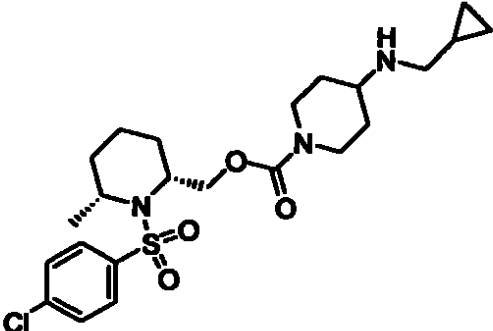
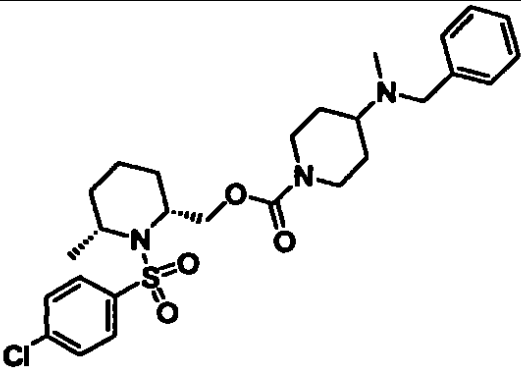
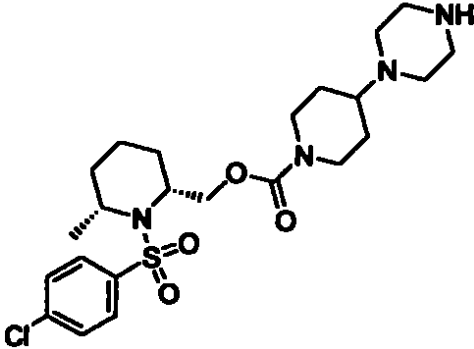
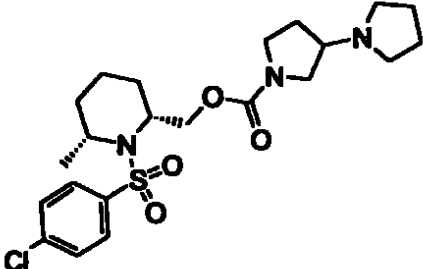
EX No.	COMPOUND	Mass Spec
106		498
107		500
108		500
109		512

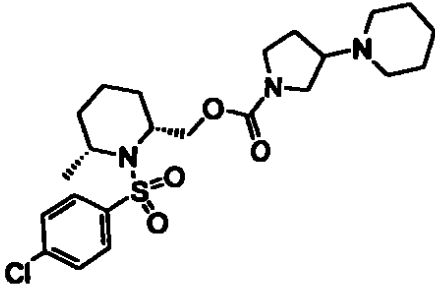
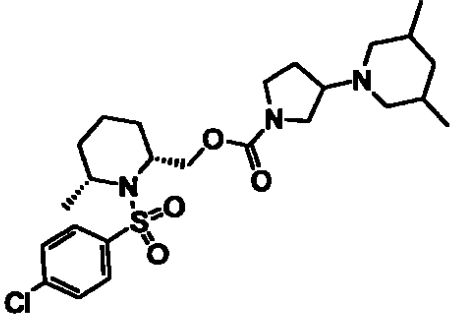
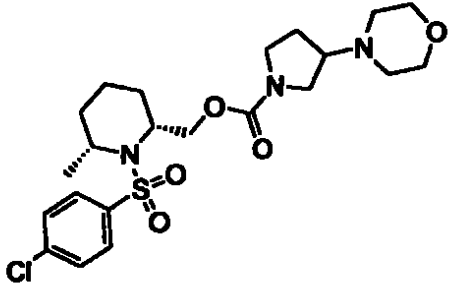
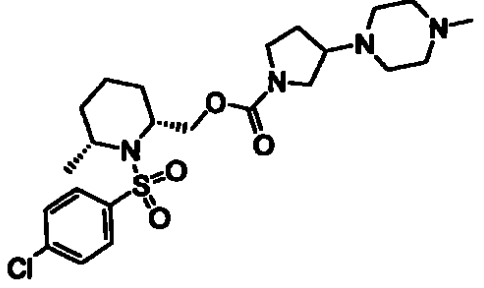
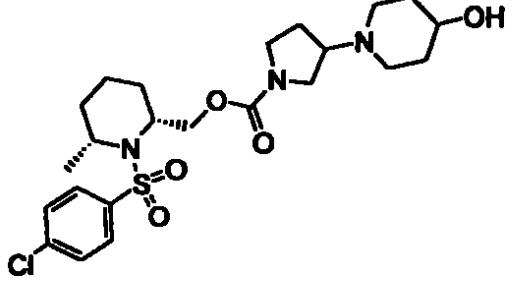
110		513
111		514
112		516
113		526

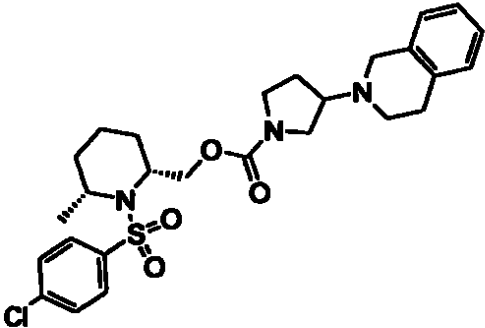
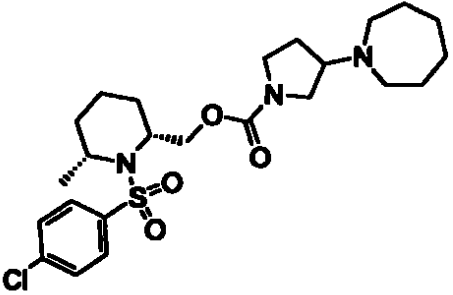
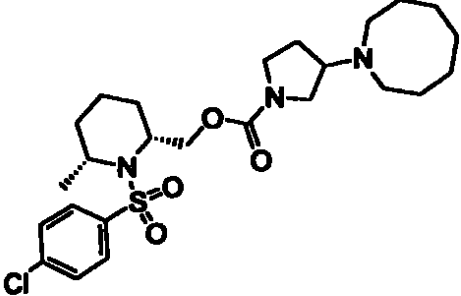
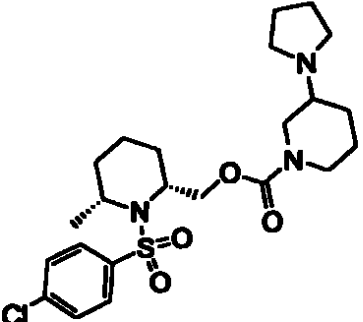
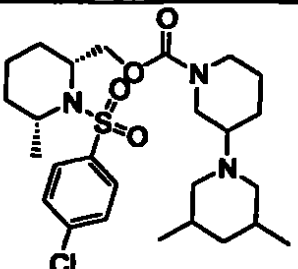
114		527
115		541
116		546
117		552

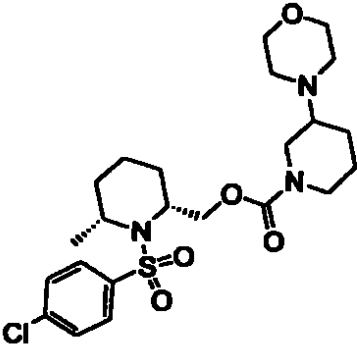
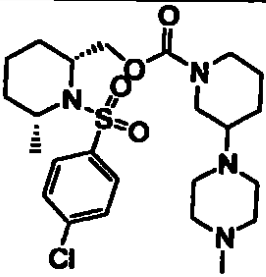
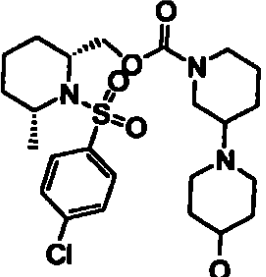
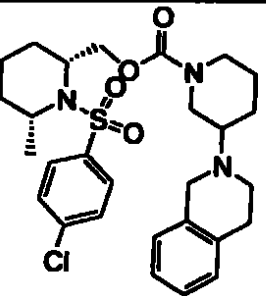
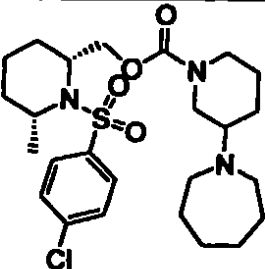
118		581
119		527
120		541
121		548
122		484

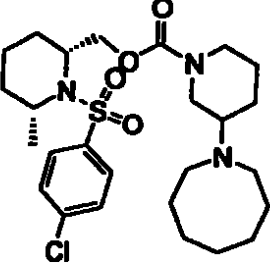
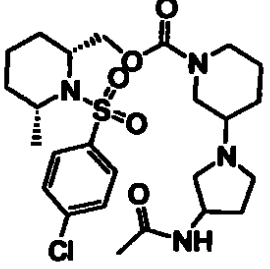
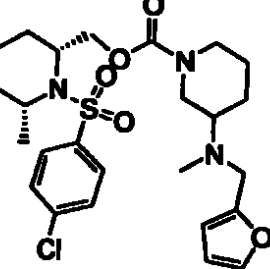
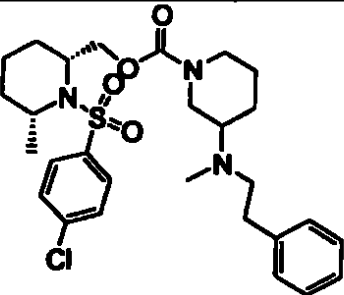
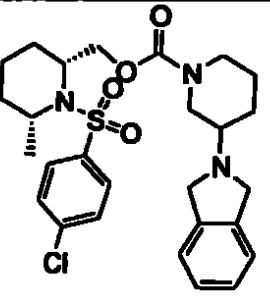
123		502
124		526
125		527
126		585

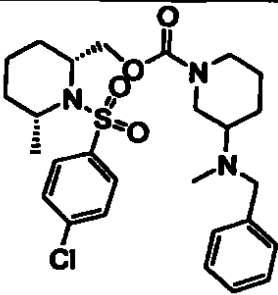
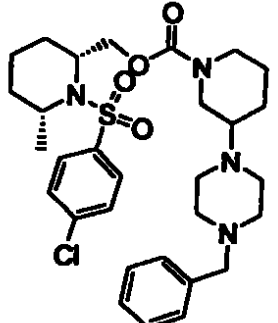
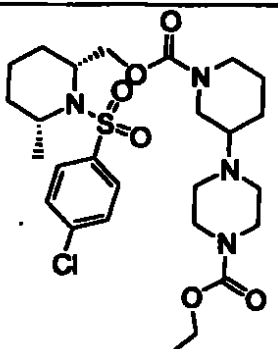
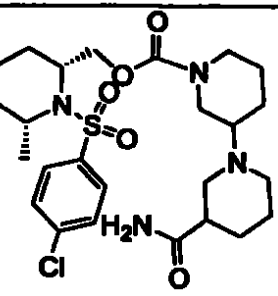
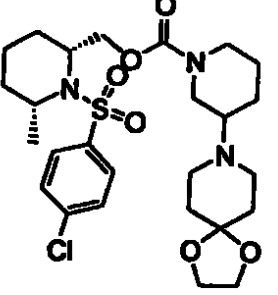
127		576
128		484
129		534
130		498
131		470

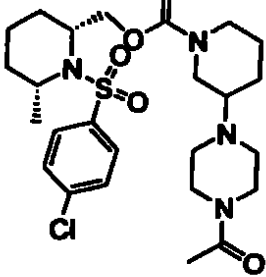
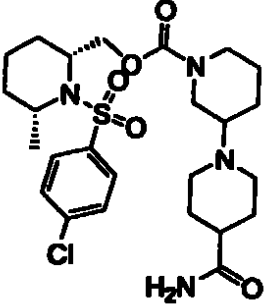
132		484
133		512
134		486
135		499
136		500

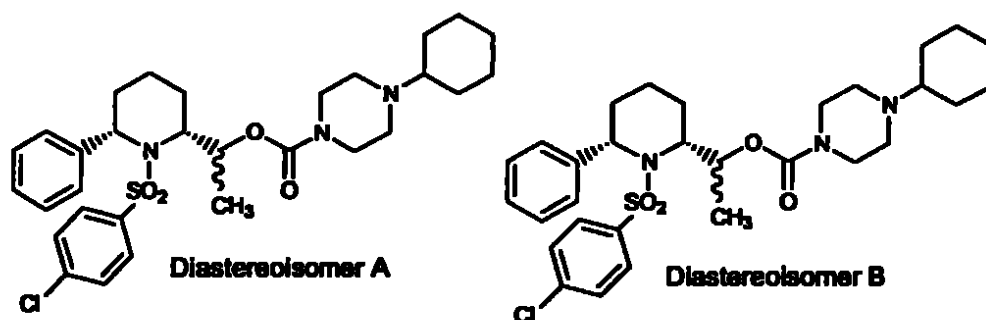
137		532
138		498
139		512
140		464
141		526

142		500
143		513
144		514
145		546
146		512

147		526
148		541
149		524
150		548
151		532

152		534
153		589
154		571
155		541
156		556

157		541
158		541

Example 159**Step 1**

To a solution of the 1-(4-chlorobenzenesulfonyl)-6-phenyl-piperidin-2-yl-methanol prepared according to Example 53 Preparation C Step 1 (300 mg; 0.82 mmol) in DCM (8 ml) was added Dess-Martin periodinane (850 mg; 2.0 mmol) followed by sodium bicarbonate (100 mg) and two drops of water. The mixture was stirred overnight at room temperature, then quenched with Et₂O (20 mL), saturated NaHCO₃ and sodium thiosulfite (2.0 g) for 20 minutes. The reaction was extracted with Et₂O, dried over Na₂SO₄ and concentrated to provide 232 mg (78%) of 1-(4-chlorobenzenesulfonyl)-6-phenyl-piperidine-2-carbaldehyde as an oil.

Step 2

- 105 -

To a solution of the product of step 1 (232 mg; 0.64 mmol) in THF (6 mL) at 0°C was added methyl magnesium bromide solution 3 N in Et₂O (0.27 mL; 0.83 mmol) and the reaction was allowed to warm to room temperature for 1 h. The mixture was poured into saturated ammonium chloride, extracted with DCM, and dried over Na₂SO₄. After concentration of the solvents, the residue was purified by chromatography over silica gel (eluting Hexanes/EtOAc 8:2) to give 240 mg (100%) of 1-[1-(4-chloro-benzenesulfonyl)-6-phenyl-piperidin-2-yl]-ethanol as a ca 4.5:1 mixture of diastereoisomers.

Step 3

The product of Step 2 was converted to the title compounds according to Step 4 of Example 1, using N-cyclohexylpiperazine at the last stage as the amine. The diastereoisomers were separated at the last stage by chromatography on silica gel (eluting Hexanes/EtOAc 8:2) to provide, in order of elution:

(i) Diastereoisomer A: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 5.25 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.35-4.50 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 4H), 2.15-2.60 (m, 5H), 1.70-2.05 (m, 5H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.00-1.45 (m, 9H), 0.99 (d, J = 4.5 Hz, 2H); HRMS (MH⁺) 574.2500.

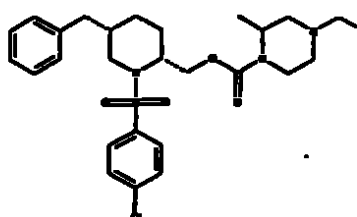
(ii) Diastereoisomer B: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 3H), 5.23 (m, 1H), 4.30-4.45 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 4H), 2.20-2.70 (m, 5H), 1.75-2.00 (m, 5H), 1.05-1.70 (m, 14H); HRMS (MH⁺) 574.2512.

Some compounds prepared are shown below:

Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
--------------	-----------	-----------------------------	---------------

- 106 -

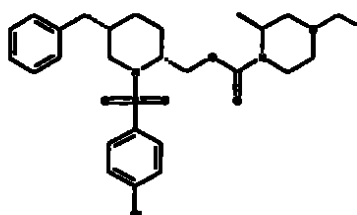
159-A



5.10

546.1

159-B



5.10

546.1

Preparations P-1 to P-4 describe preparation of intermediates used in several procedures.

Preparation P-1: Preparation of 4-[1-(4,4-ethylenedioxy)piperidino]piperidine:

Step 1:

A solution of 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidone (3.98 g, 20 mmol), 4-piperidoneethyleneketal (3.15 g, 22 mmol), sodium triacetoxymethylborohydride (4.66 g, 22 mmol), sodium sulfate (15 g) and acetic acid (300 μ L) in DCE (15 mL) was stirred 2 days at RT. The solution was quenched with an excess of MeOH for 15 min then treated with diluted NaOH and extracted with DCM and AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated, and the crude was purified by flash-chromatography over silica gel (eluting DCM/AcOEt 7:3 to 1:1) to afford 4.72 g (72%) of 1-tert-butoxycarbonyl-4-[1-(4,4-ethylenedioxy)piperidino]piperidine.

Step 2:

To 1-tert-butoxycarbonyl-4-[1-(4,4-ethylenedioxy)piperidino]piperidine (200 mg, 0.61 mmol) in DCM (10 mL) was added TFA (1.5 mL), and the reaction was stirred 1 h 30. The reaction was treated with 1 N NaOH until pH > 12 and extracted with DCM and AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to provide 100 mg (75%) of 4-[1-(4,4-ethylenedioxy)piperidino]piperidine.

Preparation P-2: Preparation of 4-[1-(4-methoxyiminopiperidino)]piperidine:

Step 1:

- 107 -

To a solution of 4-piperidonemethoxime (150 mg, 1.17 mmol) in DCE (5 mL) was added 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidone (350 mg, 1.75 mmol) and the reaction was stirred 1 h at RT. Sodium triacetoxymethylborohydride (500 mg, 2.34 mmol) was added, followed by AcOH (20 μ l), and the reaction was stirred 2 days at RT. The solution was quenched with an excess of MeOH for 15 min then treated with 5% NaHCO₃ and extracted with DCM and AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to provide 500 mg of crude 1-tert-butoxycarbonyl-4-[1-(4-methoxyiminopiperidino)]piperidine.

Step 2:

A solution of 1-tert-butoxycarbonyl-4-[1-(4-methoxyiminopiperidino)]piperidine (50 mg, 0.16 mmol) in DCM (2 mL) was treated with TFA (0.2 mL) and stirred at RT for 30 min. The reaction was concentrated, diluted with 1 N NaOH, and extracted with DCM and AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to provide 50 mg (100%) of crude 4-[1-(4-methoxyiminopiperidino)]piperidine that could be used without purification in the next step.

Preparation P-3: Preparation of cis-3-methyl-4-(1-piperidino)piperidine:**Step 1:**

To a solution of 1-benzyl-3-methylpiperidone (5.0 g, 24.6 mmol) in DCE was added piperidine (2.6 ml, 27.06 mmol) followed by Ti(OiPr)₄ (8.8 ml, 29.52 mmol). The reaction was stirred at RT for 8 h, NaBH₃(CN) was added slowly and the mixture was then stirred 2 days at RT. The solution was quenched with an excess of MeOH for 15 min, treated with diluted NaOH, extracted with DCM and AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification of a sample by flash-chromatography over silica gel (eluting hexanes/AcOEt 9:1 to 1:1) afforded 1.7 g of cis-1-benzyl-3-methyl-4-(1-piperidino)piperidine.

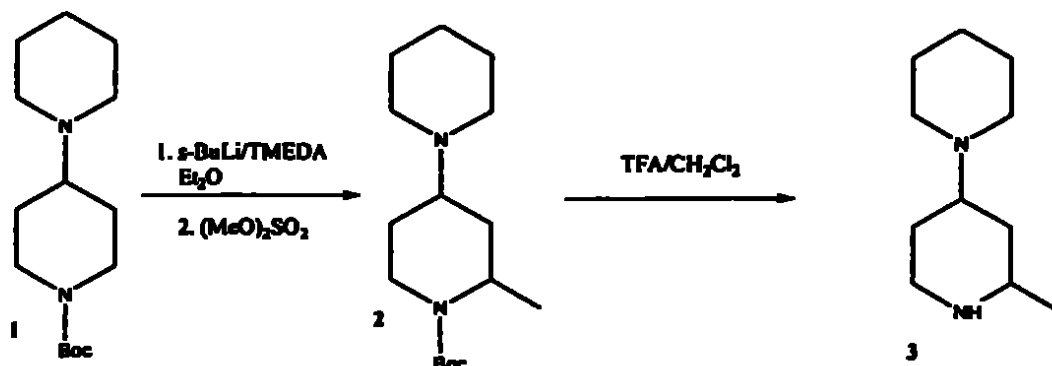
Step 2:

A solution of cis-1-benzyl-3-methyl-4-(1-piperidino)piperidine (1.7 g, 6.2 mmol), ammonium formate (6.3 g, 100 mmol) and palladium hydroxide on charcoal (1 g, 7.1 mmol) in MeOH (20 mL) was heated at reflux for 4 h. The final solution was filtered over Celite, rinsing with MeOH then concentrated. The residue was diluted with saturated NaHCO₃, extracted with DCM and AcOEt, and combined organic

- 108 -

layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to give 580 mg (52%) of cis-3-methyl-4-(1-piperidino)piperidine.

Preparation P-4: Preparation of 2'-Methyl-[1,4']bipiperidine:



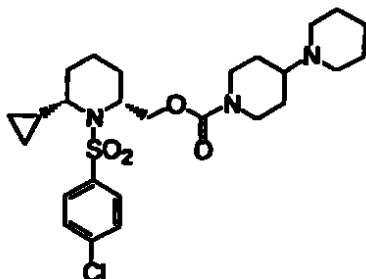
Compound 2: To a solution of 1'-tert-Butoxycarbonyl-[1,4']-Bipiperidine 1 (5.1 g, 19.0 mmol), TMEDA (19 ml) in dry Et₂O (40 ml) at -78⁰C is slowly added a solution of sec-butyllithium (19.0 ml, 24.7 mmol, 1.3 M in cyclohexanes) over a period of 30 min. The mixture is stirred at -78⁰C for 3 hr, and then is treated with a solution of Dimethylsulfate (3.6g, 28.5 mmol) in Et₂O (5 ml). The cooling bath is removed and the reaction mixture is stirred at ambient temperature for 16 hr. After cooling to 0⁰C, the reaction mixture is quenched with water, extracted with Et₂O (5X100 ml), and the combined ether layers is dried over K₂CO₃. The solvent is removed in vacuo and the residue is purified on silica gel chromatography (eluting 40% ethyl acetate in hexane) to give 2.51g of 1'-tert-Butoxycarbonyl-2'-methyl-[1,4']-Bipiperidine, 2.

Compound 3: To a stirring solution of compound 2 (1.5g, 5.3 mmol) in DCM (10 ml) is added TFA, and the mixture is stirred at room temperature for 2 hr. After removing the volatiles, the residue is diluted with DCM, basified with 30% NH₄OH to pH 8 and the layer are separated. The organic phase is dried over MgSO₄ and concentrated to give 730 mg of 2'-Methyl-[1,4']bipiperidiny.

Specific examples are shown below:

Example 160:

- 109 -

**Step 1:**

a) To a solution of 2-hydroxymethyl-6-(methoxycarbonyl)pyridine (44.5 g, 0.266 mol) in DCE (500 mL) was added triethylamine (44 mL, 0.31 mol) followed by TBSCl (44 g, 0.29 mol) and the reaction was heated at 70 °C for 4h, then concentrated. The residue was directly purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to hexane/AcOEt 1:1) to give 68.8 g (92%) of O-protected pyridine ester.

b) A solution of O-protected pyridine ester (68 g, 0.241 mmol) and platinum(IV) oxide (6 g, 0.026 mol) in MeOH (500 mL) and AcOH (50 ml) was hydrogenated 2 h at 40 psi. The final solution was filtered over Celite, rinsing with MeOH then concentrated. The residue was diluted with 1 N NaOH, extracted with DCM and AcOEt, and combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to provide 66 g (97%) of O-protected piperidine ester.

Step 2:

To a solution of O-protected piperidine ester (63 g, 0.22 mol) in DCE (500 mL) was added triethylamine (100 mL, 0.66 mol) then, slowly, 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (93 g, 0.44 mol) and the reaction was heated at 40 °C overnight. The final mixture was concentrated and directly purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to hexane/AcOEt 9:1) to afford 89 g (88%) of O-protected sulfonamide ester.

Step 3:

a) To a solution of O-protected sulfonamide ester (20.0 g, 43.3 mmol) in DCM (200 mL) at -78 °C was slowly added DIBAH 1 N in THF (45 ml, 45 mmol) and the reaction was stirred 1 h at this temperature. The reaction was then quenched with saturated sodium tartrate in water, warmed to room temperature, and diluted with DCM. Celite was added, the mixture was stirred 30 min and filtered. The solution was extracted with DCM and AcOEt and combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography over silica gel

- 110 -

(eluting hexane to hexane/AcOEt 1:1) to afford 15 g (80%) of O-protected sulfonamide aldehyde.

b) To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (2.6g, 7.2 mmol) in THF (25 mL) at -78 °C was added n-BuLi 2.5 N in hexanes (2.7 ml, 6.9 mmol). The solution was warmed to -20 °C for 30 min then treated with O-protected sulfonamide aldehyde (2.6 g, 6.0 mmol) dissolved in THF (25 mL). The reaction was allowed to warm to room temperature for 1 h then concentrated. The residue was taken up in saturated NaHCO₃, extracted with DCM and AcOEt and combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to hexane/AcOEt 8:2) to give 2.1 g (85%) of O-protected sulfonamide alkene.

Step 4

a) To diethylzinc 1 N in hexanes (48.4 ml, 48.4 mmol) at 0 °C was added DCM (20 mL) followed by TFA (3.7 ml, 48.4 mmol) and the solution was stirred 5 min at this temperature. Diiodomethane (3.9 ml, 48.4 mmol) was then added followed 5 min later, by O-protected sulfonamide alkene (5.2 g, 12.1 mmol) in DCM (40 mL). The reaction was allowed to warm to room temperature for 2 h, diluted with water and extracted with DCM and AcOEt. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to give 5.7 g (100%) of O-protected cyclopropyl sulfonamide.

b) O-protected cyclopropyl sulfonamide (5.4 g, 12.1 mmol) was treated with TBAF following the conditions described in Example 1 Step 3-b to afford, after flash chromatography over silica gel (eluting hexane/AcOEt 9:1 to hexane/AcOEt 4:6), 4.0 g (100%) of cyclopropyl sulfonamide alcohol.

Optional Step 4-R: Optional resolution of cyclopropyl sulfonamide alcohol:

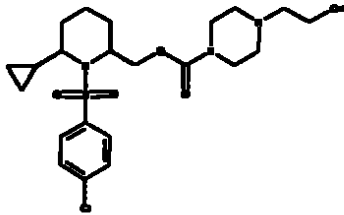
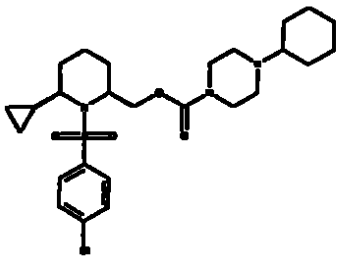
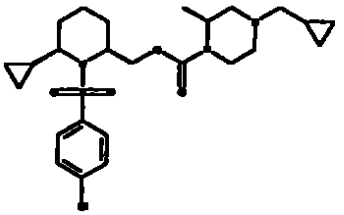
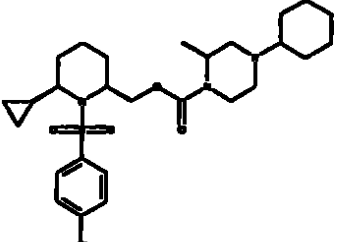
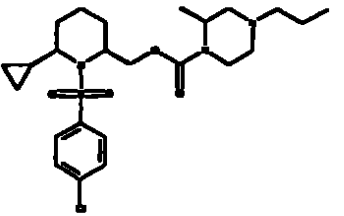
Cyclopropyl sulfonamide alcohol (0.75 g) was resolved by HPLC on Chiracel OJ column (eluting hexane/isopropanol 95:5) to afford, in order of elution, 276 mg of enantiomer A and 296 mg of enantiomer B, both as oils.

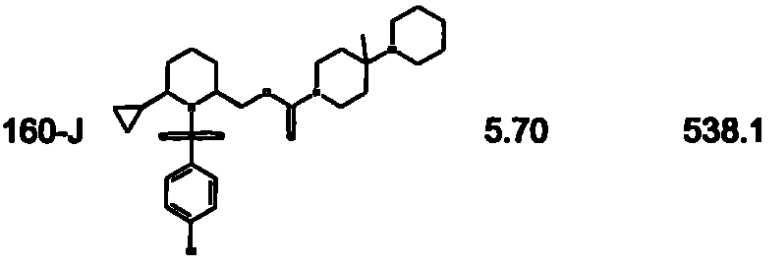
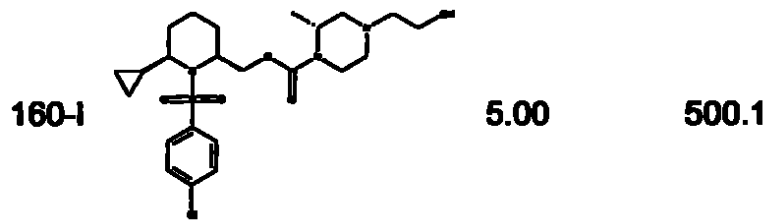
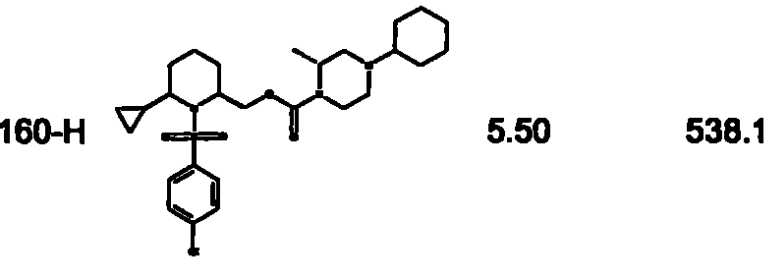
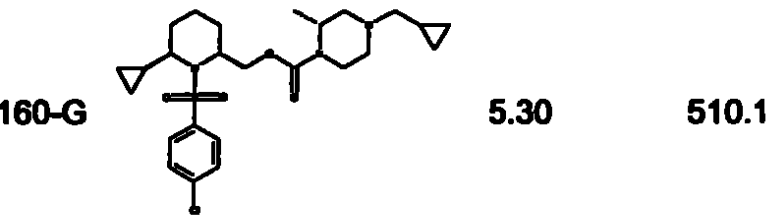
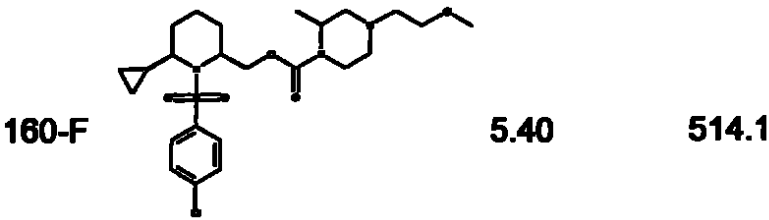
Step 5

The product of step 4 was converted to the title compound according to conditions similar to the ones described in Step 4 of Example 1, using 4-(1-piperidino)piperidine at the last stage as the amine. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.10-4.40 (m, 5H), 3.24 (m, 1H), 2.40-2.90 (m, 7H), 1.05-1.90 (m, 17H), 0.70 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.25 (m, 1H); HRMS (MH⁺) 524.2356.

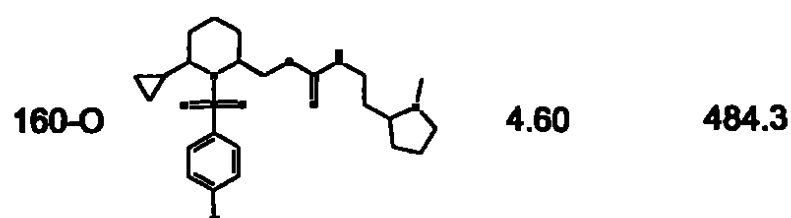
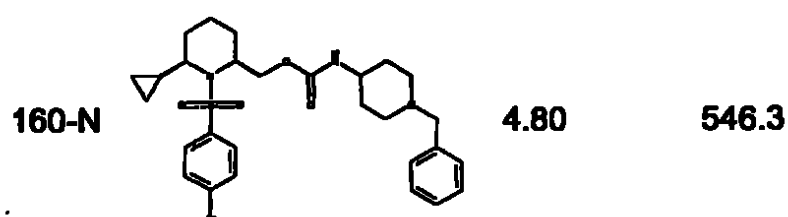
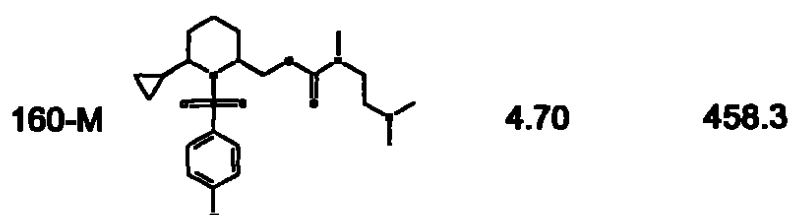
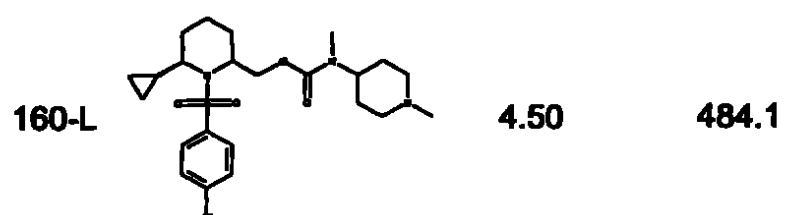
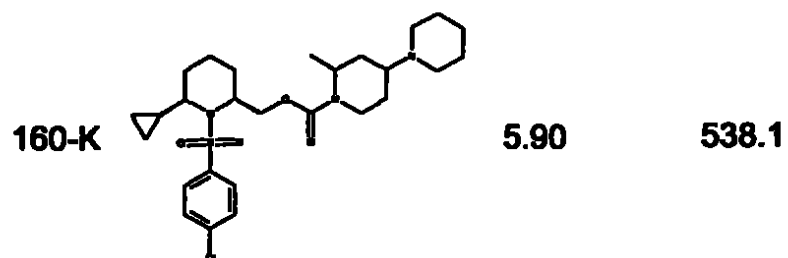
- 111 -

Following procedures similar to those in Example 160, the following compounds were prepared:

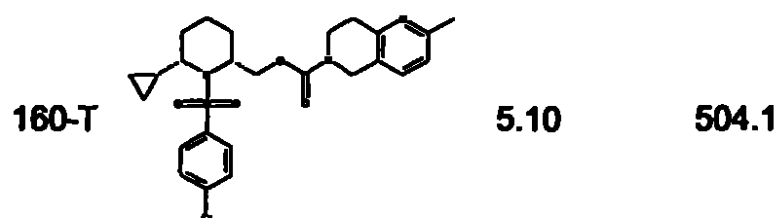
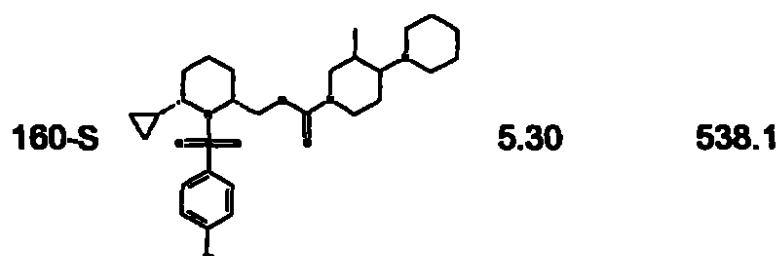
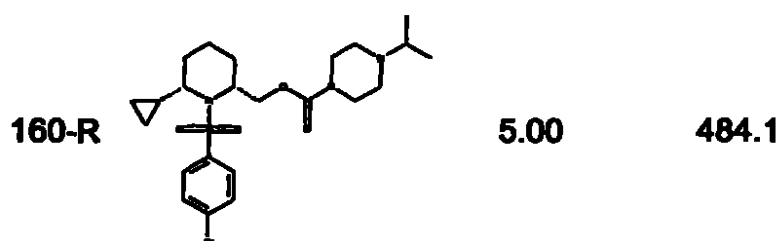
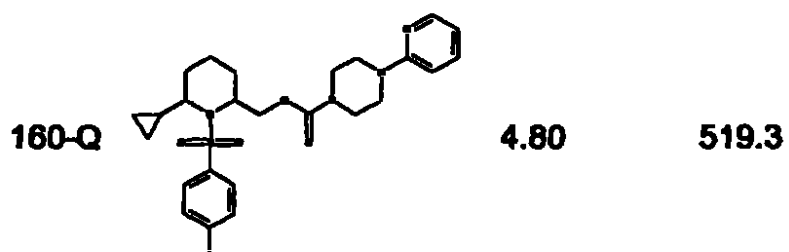
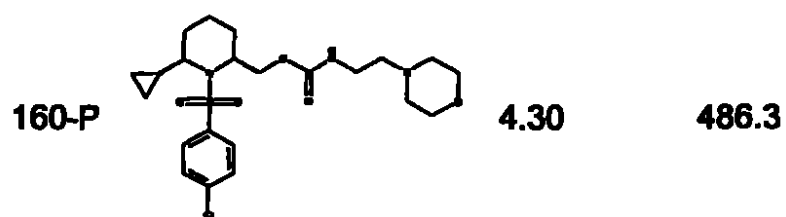
Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
160-A		4.60	486.1
160-B		5.00	524.1
160-C		5.30	510.1
160-D		5.40	538.1
160-E		5.30	498.1



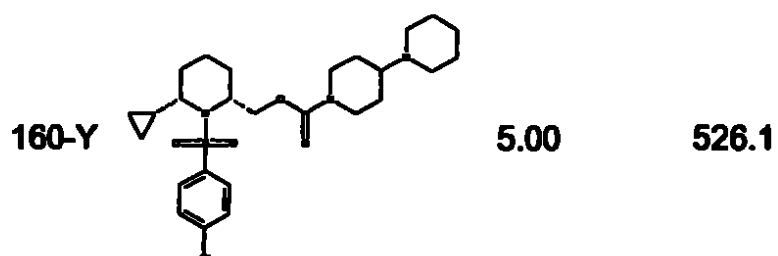
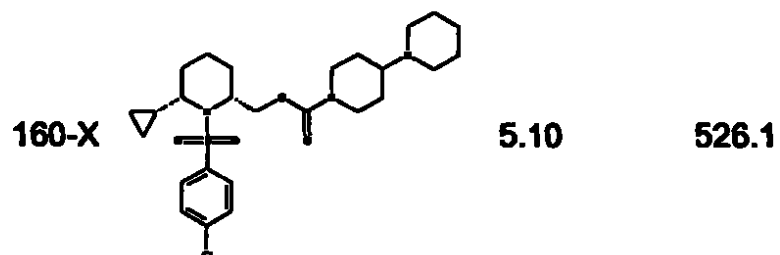
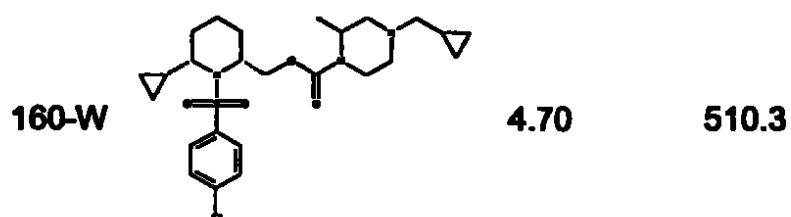
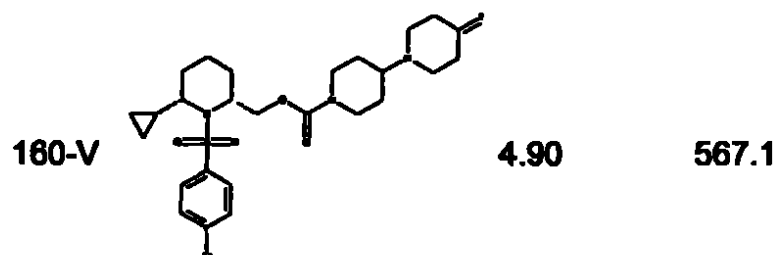
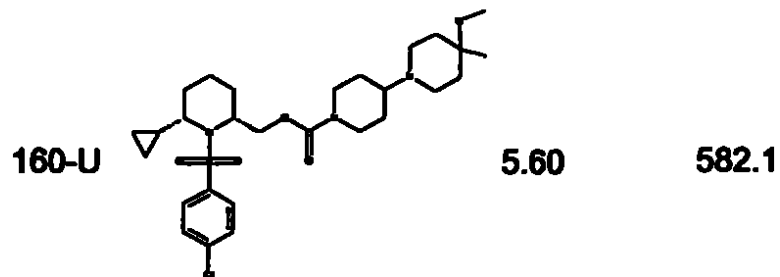
- 113 -



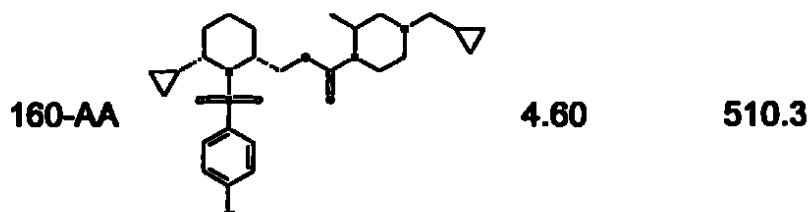
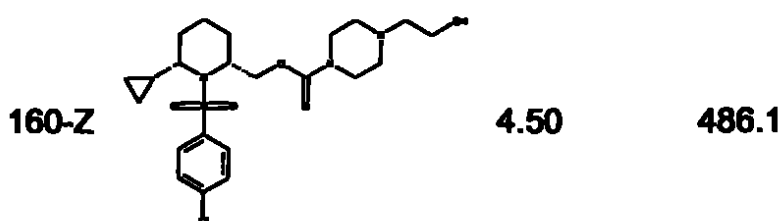
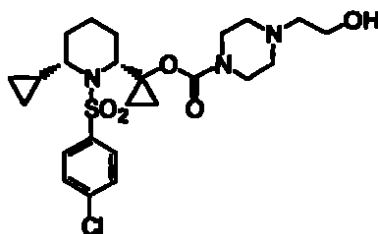
- 114 -



- 115 -



- 116 -

**Example 161:****Step 1:**

- 5 a) To a solution of cyclopropyl sulfonamide alcohol product of Example 160 Step 4-b (4.8 g, 14.5 mmol) in AcOEt (25 mL), acetonitrile (25 mL) and water (50 mL) was added sodium periodate (9.3 g, 43.5 mmol) followed by RuCl₃·nH₂O (100 mg). The reaction was stirred at RT for 2 hr, filtered over Celite, and extracted with AcOEt. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to provide 4.55
- 10 g (90%) of cyclopropyl sulfonamide acid.
- b) A solution of cyclopropyl sulfonamide acid (4.55 g, 13.2 mmol) in MeOH (100 mL) was treated with thionyl chloride (2 ml, 26.5 mmol) at RT slowly then the solution was heated to reflux for 2 hr. The reaction was concentrated, diluted with saturated NaHCO₃, extracted with DCM and AcOEt and combined organic layers were dried
- 15 over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to hexane/AcOEt 1:1) to afford 3.0 g (64%) of cyclopropyl sulfonamide ester.

Step 2:

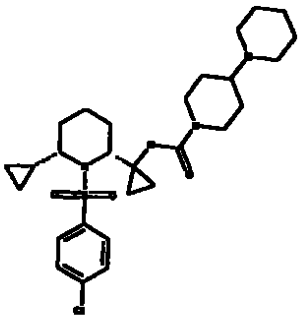
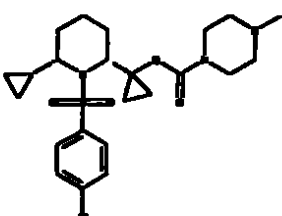
- 117 -

To a solution of cyclopropyl sulfonamide ester (600 mg, 1.7 mmol) in THF (10 mL) was added $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.1 ml, 0.34 mmol), then the reaction was cooled to 10 °C and slowly treated with EtMgBr 3 N in ether (1.7 ml, 5.1 mmol) over 30–40 min. The mixture was stirred another 30 min at 10 °C, then treated with saturated NH_4Cl at this temperature, and extracted with DCM and AcOEt. Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , concentrated, and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to hexane/AcOEt 1:1) to yield 370 mg (61%) of cyclopropyl sulfonamide cyclopropylalcohol.

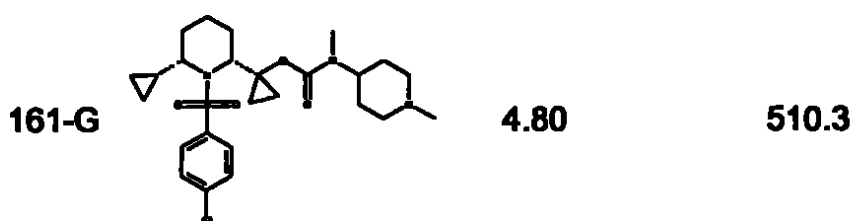
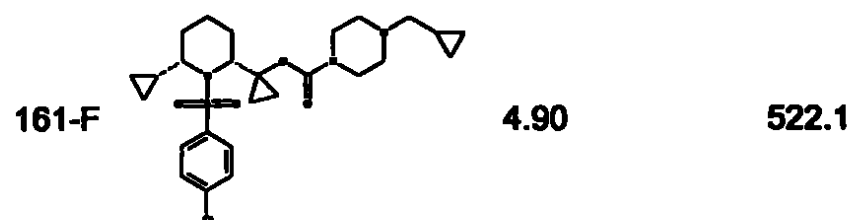
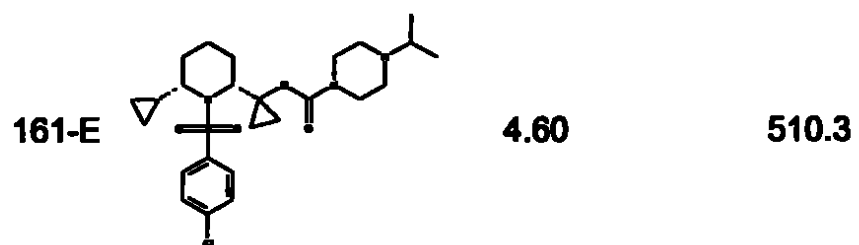
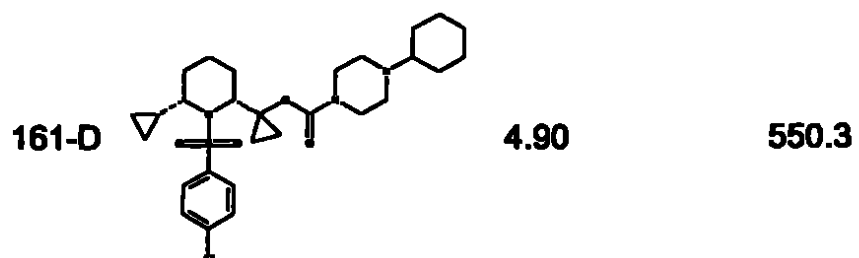
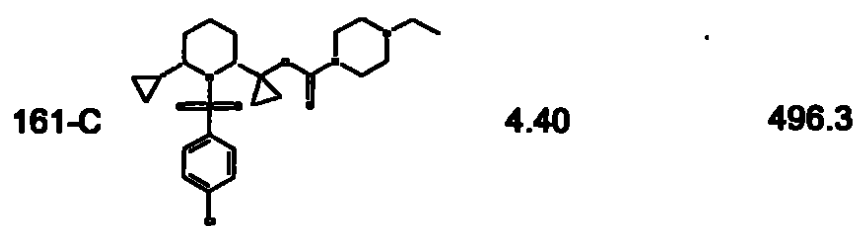
Step 3:

The product of step 2 was converted to the title compound according to conditions similar to the ones described in Step 4 of Example 1, using 1-(2-hydroxyethyl)piperazine at the last stage as the amine. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.30–3.75 (m, 6 H), 3.01 (m, 1H), 2.30–2.65 (m, 6H), 1.40–1.70 (m, 4H), 0.95–1.25 (m, 8H), 0.73 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.23 (m, 1H); HRMS (MH^+) 512.1992.

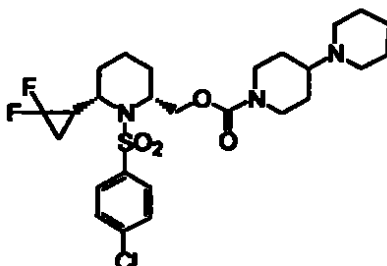
Following procedures similar to those in Example 161 the following compounds were prepared:

Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
161-A		4.60	550.3
161-B		4.40	482.3

- 118 -

**Example 162:**

- 119 -

**Step 1:**

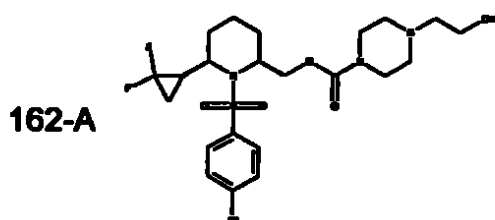
To a solution of O-protected sulfonamide alkene product of Example 160 Step 3-b (480 mg, 1.12 mmol) and sodium fluoride (1 mg) in toluene (0.2 mL) at 100 °C was added FSO₂CF₂COOTMS (700 mg, 2.8 mmol) over 1 h and the reaction was stirred an additional 2 h at this temperature. The final mixture was concentrated and purified over silica gel (eluting hexane/AcOEt 9:1) to afford 338 mg of starting material and 65 mg (41% based on recovery) of O-protected difluorocyclopropyl sulfonamide.

Step 2:

The product of step 1 was converted to the title compound according to conditions similar to the ones described in Example 1 Step 3-b and Step 4, using 4-(1-piperidino)piperidine at the last stage as the amine. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90-4.35 (m, 6H), 3.47 (s, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.35-2.60 (m, 5H), 1.70-2.05 (m, 5H), 1.20-1.70 (m, 12H), 1.06 (m, 1H); HRMS (MH⁺) 560.2153.

Following procedures similar to those in Example 162 the following compounds were prepared.

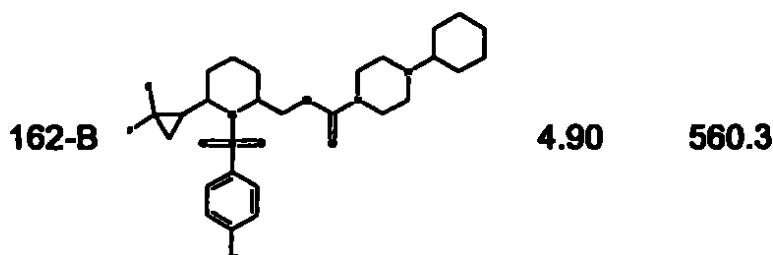
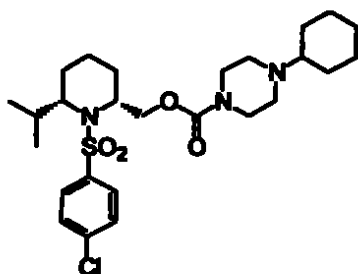
Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
--------------	-----------	--------------------------	---------------



4.10

522.3

- 120 -

**Example 163:****Step 1:**

- 5 a) To a solution of O-protected pyridine ester product from Example 160 Step 1-a (10.0 g, 36 mmol) in THF (140 mL) at 0 °C was slowly added MeMgBr 3 N in ether (30 ml, 90 mmol), and the reaction was warmed to RT and stirred 1 h. The final mixture was poured into 1 N NaOH and DCM to which was added Celite, stirred, and filtered. The aqueous layer was extracted with DCM and AcOEt, combined organic
- 10 layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated, and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane/AcOEt 8:2) to give 3.0 g (30%) of O-protected pyridine dimethylcarbinol.
- b) To a solution of O-protected pyridine dimethylcarbinol (3.0 g, 10.6 mmol) in THF (50 mL) at -78 °C was added n-BuLi 2.5 N in hexanes (4.7 ml, 11.7 mmol) followed, 1
- 15 min later, by phenylthionochloroformate (2.76 g, 16.0 mmol). The reaction was stirred at -78 °C for 40 min, then allowed to warm to RT and stirred 4 h. The final mixture was treated with saturated NaHCO₃, extracted with DCM and AcOEt and combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to DCM) afforded 1.5 g of O-
- 20 protected pyridine propene as well as 1.8 g of starting O-protected pyridine dimethylcarbinol.

Step 2:

- a) A solution of O-protected pyridine propene (1.5 g, 5.7 mmol) and platinum(IV) oxide (258 mg) in MeOH (20 mL) and AcOH (4 ml) was hydrogenated 6 h at 40 psi.

- 121 -

The final solution was filtered over Celite, rinsing with MeOH then concentrated. The residue was diluted with 1 N NaOH, extracted with DCM and AcOEt, and combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was quickly passed through a plug of silica gel (eluting hexanes/AcOEt 8:2) to provide 1.0 g (65%) of O-protected isopropyl piperidine.

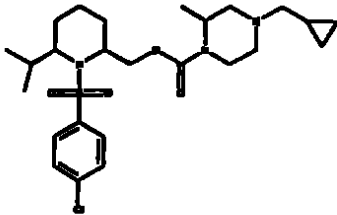
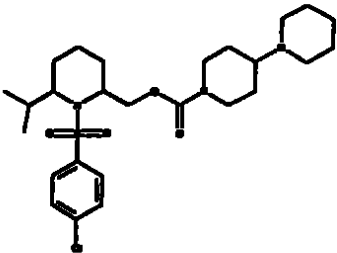
b) A solution of O-protected isopropyl piperidine (0.82 g, 3.0 mmol), 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (1.2 g, 6.0 mmol) and pyridine (10 mL) in DCE (10 mL) was heated at 60 °C overnight. The final mixture was concentrated and directly purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to DCM) to afford 0.42 g (32%) of O-protected isopropyl sulfonamide.

Step 3:

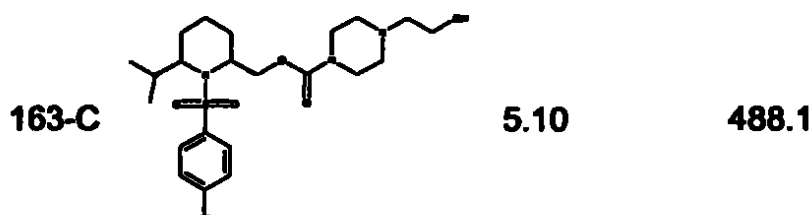
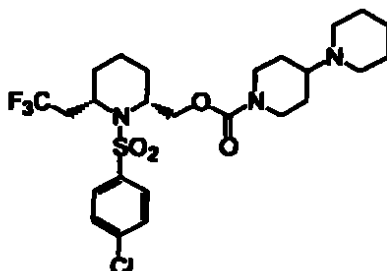
The product of step 2 was converted to the title compound according to conditions similar to the ones described in Example 1 Step 3-b and Step 4, using 1-

cyclohexylpiperazine at the last stage as the amine. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05-4.30 (m, 3H), 3.40-3.70 (m, 5H), 2.53 (br s, 4H), 2.27 (m, 1H), 1.35-2.00 (m, 10H), 0.95-1.35 (m, 10H), 0.91 (dm J = 6.6 Hz, 3H); HRMS (MH⁺) 526.2501.

Following procedures similar to those in Example 163 the following compounds were prepared.

Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
163-A		5.40	512.1
163-B		5.60	526.1

- 122 -

**Example 164:****Step 1:**

- 5 a) To a solution of O-protected pyridine ester product from Example 160 Step 1-a (45.75 g, 0.16 mol) in DCM (500 mL) at -40 °C was slowly added DIBAH 1 N in hexane (211 ml, 0.21 mmol) and the reaction was stirred 1 h at this temperature. The reaction was then quenched with an excess of acetone, then treated with sodium fluoride (25 g) solution in water (100 mL) for 30 min. The final mixture was filtered
- 10 over Celite, extracted with DCM and AcOEt and combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane/AcOEt 8:2) to afford 27.2 g (68%) of O-protected pyridine aldehyde.
- 15 b) To a solution of O-protected pyridine aldehyde (5.0 g, 19.9 mmol) and TBAF 1 N in THF (1.5 mL, 1.5 mmol) in THF (60 mL) at 0 °C was slowly
- 20 trifluoromethyltrimethylsilane (3.4 mL, 20.9 mmol) and the reaction was allowed to warm to RT overnight. The reaction was diluted with water and DCM, extracted with DCM, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane/AcOEt 8:2) to afford 1.5 g (24%) of O-protected pyridine trifluoroethyl alcohol.

Step 2:

- a) To a solution of O-protected pyridine trifluoroethyl alcohol (1.8 g, 5.6 mmol) in THF (30 mL) at -78 °C was added n-BuLi 2.5 N in hexanes (2.5 ml, 6.2 mmol) followed, 1 min later, by phenylthionochloroformate (1.45 g, 8.4 mmol). The reaction was stirred

- 123 -

at -78 °C for 40 min, then allowed to warm to RT and stirred an additional 1 h. The final mixture was then diluted with saturated NaHCO₃, extracted with DCM and AcOEt and combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated.

Purification of the residue by flash chromatography over silica gel (eluting

5 DCM/hexane 1:1) afforded 2.3 g (92%) of O-protected pyridine trifluoroethyl thionocarbonate.

b) To a solution of O-protected pyridine trifluoroethyl thionocarbonate (2.3 g, 5.0 mmol) in toluene (60 mL) was added tributyltin hydride (3.0 mL, 10.5 mmol) followed by 2,2'-azobisisobutyronitrile (265 mg, 1.6 mmol) and the reaction was heated under
10 reflux for 5 h. After concentration of the solvent, the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to DCM/hexane 1:1) to give 1.3 g (86%) of O-protected trifluoroethyl pyridine.

Step 3:

a) A solution of O-protected trifluoroethyl pyridine (1.3 g, 4.3 mmol) and platinum(IV)
15 xide (100 mg) in MeOH (50 mL) and AcOH (5 mL) was hydrogenated overnight at 50 psi. The final solution was filtered over Celite, rinsing with MeOH then concentrated. The residue was diluted with 1 N NaOH, extracted with DCM and AcOEt, and combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to provide 1.13 g (84%) of O-protected trifluoroethyl piperidine.

b) To a solution of O-protected trifluoroethyl piperidine (1.13 g, 3.6 mmol) in DCE (15 mL) was added triethylamine (0.6 mL, 4.3 mmol) then 4-chlorobenzenesulfonyl
20 chloride (1.13 g, 5.4 mmol) and the reaction was heated at reflux overnight. The final mixture was concentrated and directly purified by flash chromatography over silica gel (eluting hexane to DCM) to afford 0.67 g (38%) of O-protected trifluoroethyl
25 sulfonamide.

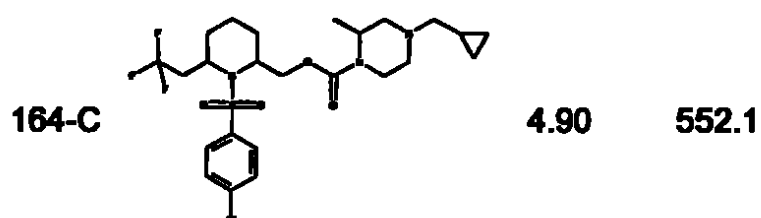
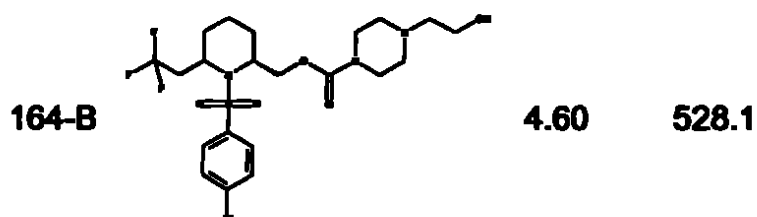
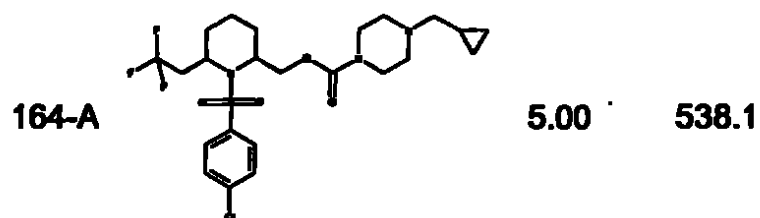
Step 4:

The product of step 3 was converted to the title compound according to conditions similar to the ones described in Example 1 Step 3-b and Step 4, using 4-(1-piperidino)piperidine at the last stage as the amine. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ
30 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.10-4.45 (m, 5H), 3.99 (m, 1H), 2.40-2.95 (m, 9H), 1.20-2.00 (m, 16H); HRMS (MH⁺) 566.2075.

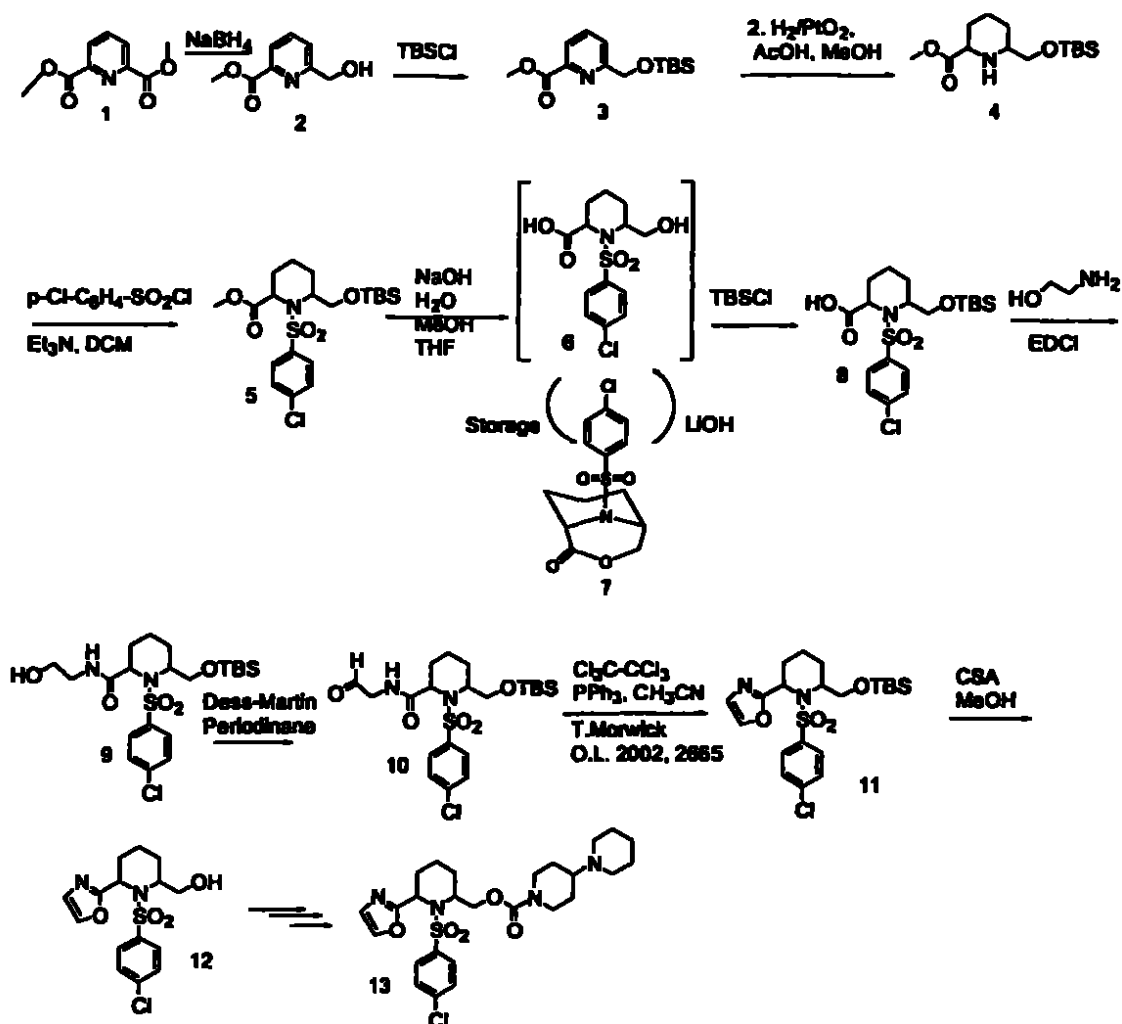
Following procedures similar to those in Example 164, the following compounds were prepared.

- 124 -

Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
--------------	-----------	--------------------------	---------------

**Example 165:**

- 125 -



Step 1: Compound 2 is prepared as described in Example 88, Step 1.

Step 2: A mixture of 1.396 g (8.35 mmol) of Compound 2 and 1.137 g (19.71 mmol) of imidazole in 10 ml of DMF was treated with 1.210 g (9.18 mmol) of TBSCl. After overnight stirring, the mixture was diluted with DCM, washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified by chromatography using 10% ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 1.65 g of Compound 3.

Step 3: Compound 3 (4.0 g) was hydrogenated at 50 psi using 200 mg of PtO_2 as catalyst and a mixture of 20 ml of methanol and 20 ml of acetic acid as solvent over a period of 12 h. The reaction vessel was flushed with nitrogen, catalyst was filtered out and volatiles were evaporated. The residue was re-dissolved in DCM, washed with sat. NaHCO_3 , aqueous phase was re-extracted with DCM, combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to furnish 3.77 g of Compound 4.

Step 4: A mixture of 3.77 g (13.13 mmol) of Compound 4, 7.4 ml (52.6 mmol) of triethylamine and 5.54 g (26.26 mmol) of 4-chlorobenzenesulfonyl chloride in 80 ml of DCM was stirred over 7 days. The mixture was diluted with DCM, washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified by chromatography using 5-15% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 4.99 g of Compound 5.

Step 5: A mixture of 150 mg of Compound 5, 5 ml of methanol, 5 ml of THF and 5.0 ml of 1 M aqueous NaOH was refluxed overnight. The mixture was cooled, DCM (100 ml) and 1 M HCl were added so that pH was adjusted to ~3. Organic layer was separated, aqueous phase was extracted with DCM. Combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to furnish 90 mg of unstable Compound 6, which had a tendency to dehydrate on storage to provide Compound 7. In order to regenerate Compound 6 from Compound 7, the following procedure was used:

A mixture of 500 mg of Compound 7, 4.0 ml of THF, 0.7 ml of water and 72 mg of LiOH was vigorously stirred overnight. Reaction mixture was diluted with ethyl acetate and pH was adjusted to ~3 with 1 M HCl. Organic layer was separated, aqueous phase was extracted with DCM. Combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to furnish 310 mg of unstable Compound 6.

Step 6: Stirred overnight a mixture of 310 mg (0.931 mmol) of freshly prepared Compound 6, 349 mg (2.33 mmol) of TBSCl, 272 mg (4 mmol) of imidazole and 5 ml of DMF. The mixture was diluted with DCM, partitioned with citric acid, aqueous phase was re-extracted with DCM. Combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified by chromatography using 30% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 350 mg of Compound 8.

Step 7: To a mixture of 350 mg (0.783 mmol) of Compound 8, 95 mg (1.56 mmol) of ethanolamine in 5 ml of DMF was added 211 mg (1.56 mmol) of HOBt, 300 mg (1.56 mmol) of EDCI, and 0.218 ml (1.56 mmol) of triethylamine. The turbid mixture was stirred overnight, diluted with DCM, washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified by chromatography using 40% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 138 mg of Compound 9.

Step 8. To a solution of 138 mg (0.2816 mmol) of Compound 9 in 2 ml of DCM was added 238 mg (0.563 mmol) of Dess-Martin periodinane. The mixture was stirred over a period of 1 h, diluted with DCM, washed with sat. NaHCO₃, dried over sodium

- 127 -

sulfate and concentrated. The product was purified by chromatography using 40% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 110 mg of Compound 10.

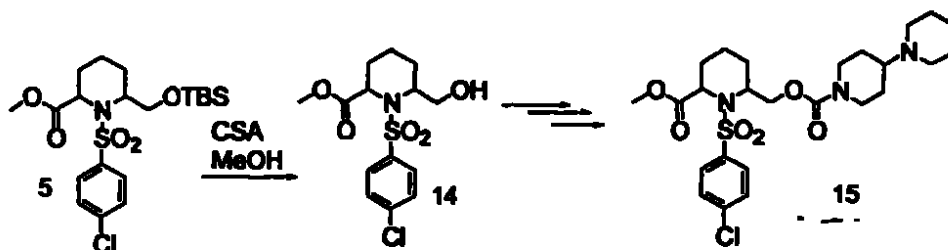
Step 9. To a mixture of 80 mg (0.1638 mmol) of Compound 10 in 3 ml of acetonitrile was added 194 mg (0.82 mmol) of hexachloroethane, 0.23 ml (1.64 mmol) of triethylamine followed by 215 mg (0.82 mmol) of triphenylphosphine. (The latter reagent dissolved gradually, then a new precipitate forms after 10 min of stirring). The mixture was stirred overnight and Compound 11 (56 mg) was isolated by prep. TLC chromatography using 20% ethyl acetate in hexanes as solvent.

Step 10. A mixture of 56 mg (0.119 mmol) of Compound 11 in 1.5 ml of THF was treated with 0.24 ml (0.24 mmol) of 1M TBAF solution in THF. The reaction mixture was stirred for 1 h, poured into water, extracted with DCM, organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to furnish 50 mg of crude Compound 12, which was used without further purification.

Step 11. Compound 13 was prepared from Compound 12 using procedures similar to Example 1, Step 4(a) and 4(b), except that step 4(a) was modified so that a 2:1 mixture of THF and acetonitrile was used as solvent instead of DCM.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, s), 5.32 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 4.25 (1H, m), 4.14 (1H, br), 3.73 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 3.58 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 2.70 (2H, m), 2.52-2.33 (6H, ser. m.), 2.0-1.2 (16H, ser. m.); MS (ES) m/e 552.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 166:

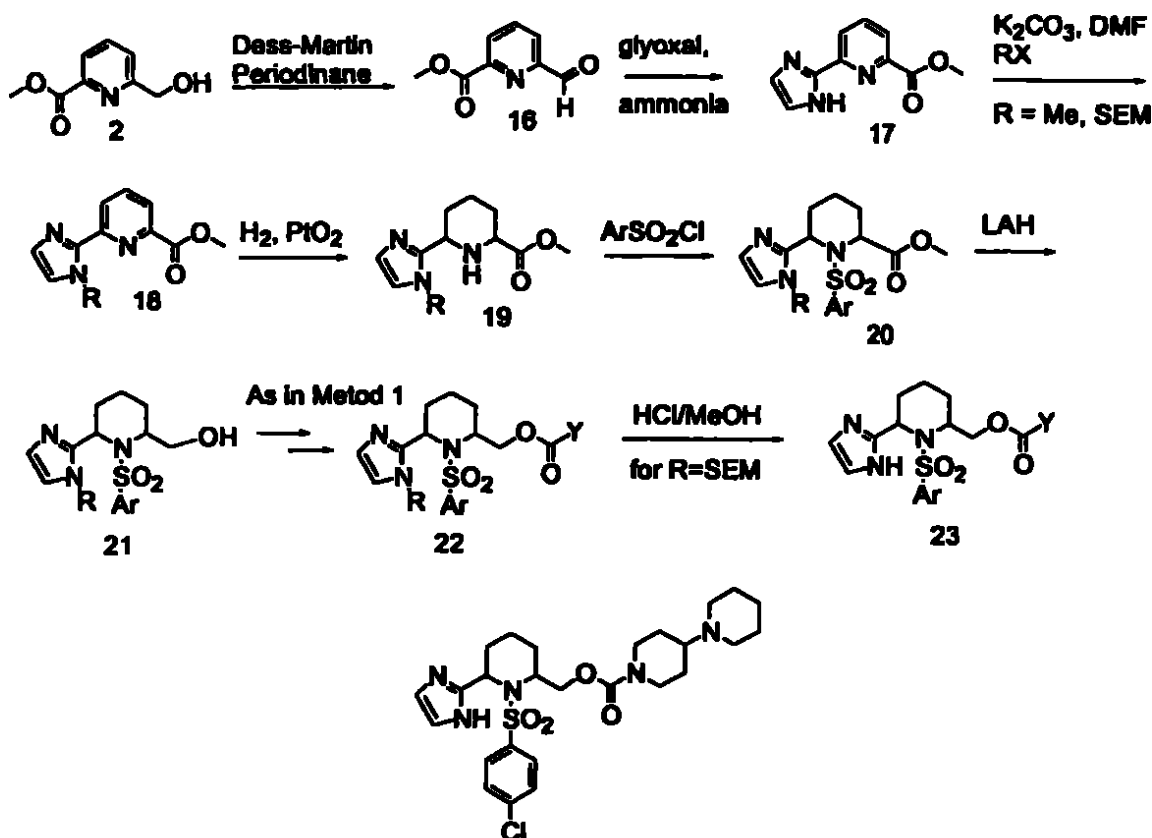


Step 1: A mixture of 480 mg (1.04 mmol) of Compound 5, 10 ml of MeOH and 1 ml of DCM was warmed with a heat gun till dissolution was complete. Cooled to r.t., added 48 mg of CSA. Stirred for 1.5 h, diluted with DCM, washed with sat. NaHCO_3 , dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified by chromatography using 30% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 320 mg of Compound 14.

Step 2. Compound 15 was prepared from Compound 14 using procedures similar to Example 1, Step 4(a) and 4(b), except that step 4(a) was modified so that a 2:1 mixture of THF and acetonitrile was used as solvent instead of DCM.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, s), 5.32 (1H, d, J=5.0 Hz), 4.25 (1H, m), 4.14 (1H, br), 3.73 (1H, t, J=9.0 Hz), 3.58 (1H, t, J=9.0 Hz), 2.70 (2H, m), 2.52-2.33 (6H, ser. m.), 2.0-1.2 (16H, ser. m.); MS (ES) *m/e* 542.3 (M⁺).

Example 167:



Step 1: Compound 2 was oxidized with Dess-Martin Periodinane using procedure similar to the one used in preparation of Compound 10.

Step 2: To a solution of 3.1 g (18.8 mmol) of Compound 16 in 95 ml of MeOH was added 7.9 g (37.5 mmol) of glyoxal trimer dihydrate followed by slow addition of 24.1 ml of 7 N ammonia/methanol solution. Work-up involved evaporation of volatiles and partitioning the residue between water and DCM. The aqueous phase was extracted with DCM, combined organic phase dried to yield 81.6 g of compound 17.

Step 3: To a solution of 250 mg (1.19 mmol) of Compound 17 in 7 ml of DMF was added 412.8 mg (2.99 mmol) of K₂CO₃ followed by 0.422 ml (2.4 mmol) of SEMCl.

- 129 -

The mixture was stirred overnight, partitioned between water and DCM, aqueous phase was re-extracted with DCM, combined organic phase was dried over sodium sulfate, concentrated and purified chromatographically to furnish 230 mg of Compound 18.

5 **Step 4:** A mixture of 230 mg (0.69 mmol) of Compound 18, 40 mg of PtO_2 , 10 ml of MeOH and 5 ml of AcOH was hydrogenated at 55 psi over a period of 15 hrs. The catalyst was filtered out, volatiles evaporated, residue dissolved in DCM and washed with sat. NaHCO_3 , aqueous phase was re-extracted with DCM, combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to furnish Compound 19.

10 **Step 5:** Compound 20 was prepared from compound 19 using the procedure similar to the procedure used for the preparation of compound 5 in step 4 of example 165.

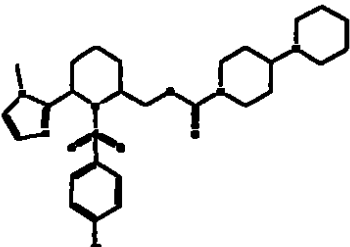
Step 6: Compound 21 was prepared from Compound 20 by reduction with LAH using the procedure described in Example 53, Preparation B, Step 4

15 **Step 7:** Compound 22 was prepared from Compound 21 using procedures similar to Example 1, Step 4(a) and 4(b), except that step 4(a) was modified so that a 2:1 mixture of THF and acetonitrile was used as solvent instead of DCM.

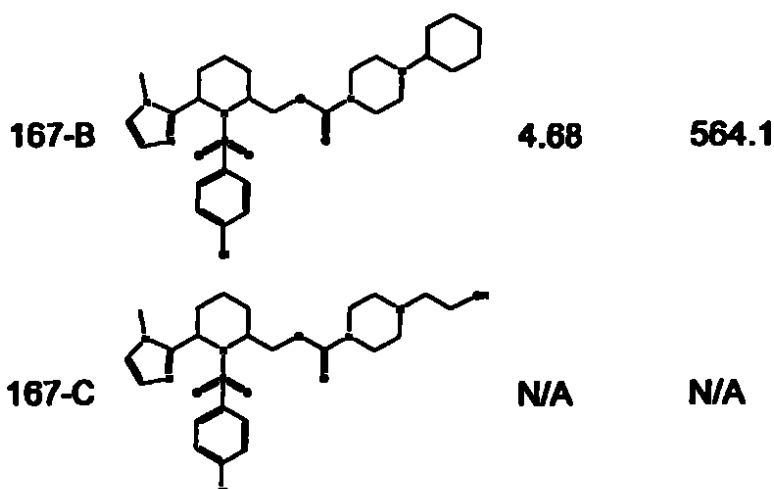
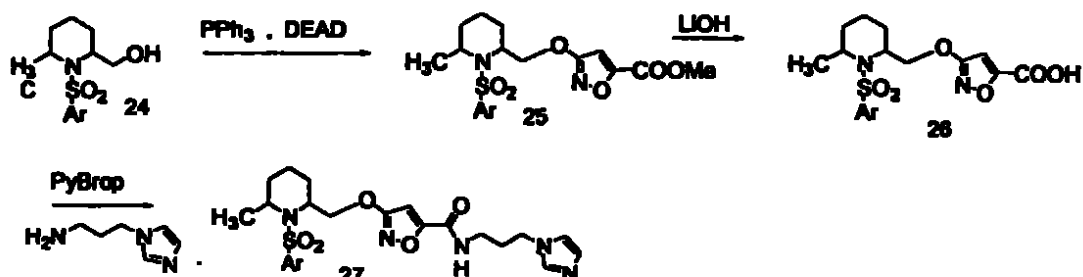
20 **Step 8:** A solution of compound 22 in 3M HCl/EtOH was refluxed for 3 hours, concentrated, partitioned between DCM and 15% aq. NaOH, aqueous phase was re-extracted with DCM, combined organic phase was dried over sodium sulfate, concentrated and purified chromatographically using 8% MeOH in DCM to furnish Compound 23.

25 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02 (2H, s), 4.48 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.49 (1H, m), 4.20 (2H, d, $J=12.0$ Hz), 3.85 (1H, s), 3.38 (1H, t, $J=10.4$ Hz), 2.92-2.48 (7H, ser. m.), 2.06-1.17 (16H, ser. m.); MS (ES) m/e 550.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Other compounds prepared by this method:

Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
167-A		3.91	564.3

- 130 -

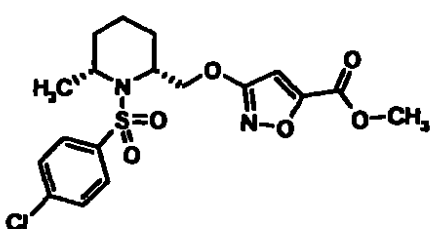
**Example 168:**

- 5 **Step 1:** To a mixture of 100 mg (0.329 mmol) of Compound 24, prepared as described in Example 1, in 1 ml of THF was added 172 mg (0.658 mmol) of triphenylphosphine and 114 mg (0.658 mmol) of DEAD. The mixture was stirred overnight, concentrated and chromatographed to yield 60 mg of Compound 25.
- 10 **Step 2:** To a solution of 60 mg of Compound 25 in 2 ml of THF was added a solution of 40 mg of LiOH in 0.3 ml of water. The mixture was stirred vigorously over a period of 4 hr, diluted with a few ml of 20% citric acid and extracted with DCM. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated, the residue was passed through a silica gel plug using 10% of MeOH in DCM as solvent to yield 40 mg of Compound 26.
- 15 **Step 3:** A solution of 20 mg of Compound 26 in a mixture of 1 ml of DCM and 0.5 ml of DMF was treated with 20 mg of N-(3-aminopropyl)imidazole and 25 mg of PyBrop. The mixture was stirred overnight, washed with water, dried, concentrated and purified chromatographically using 10 % of MeOH in DCM to furnish 12 mg of Compound 27.

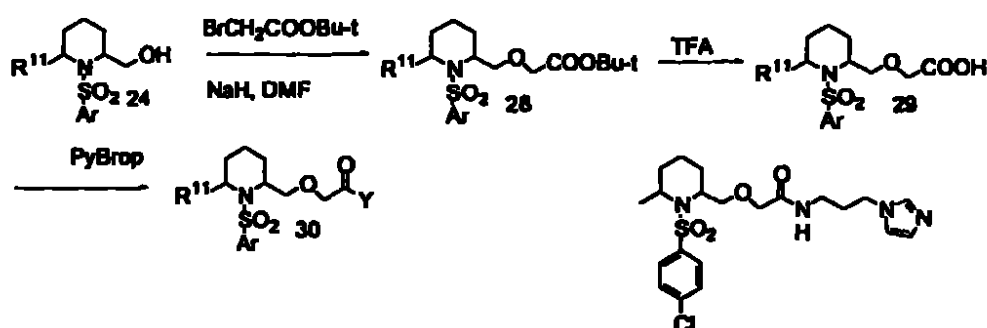
- 131 -

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10-6.98 (2H, ser.m.), 6.52 (1H, s), 4.43-4.34 (3H, ser.m.), 4.14 (1H, m), 4.05 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.44 (2H, m), 2.12 (3H, m), 1.90-1.20 (6H, ser.m.), 1.28 (3H, d, J=7.1 Hz); MS (ES) m/e 522.1 (M+H)⁺.

5 Other compounds prepared by this method:

Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
168-A		5.31	429.1

Example 169:



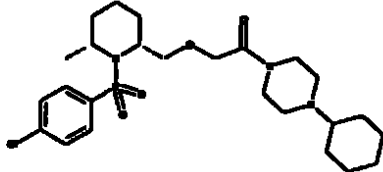
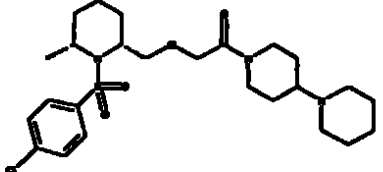
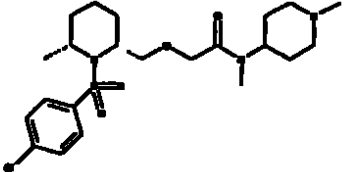
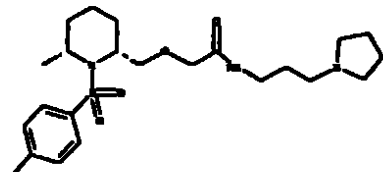
- 10 **Step 1:** To a solution of 100 mg (0.329 mmol) of Compound 24 in 1 ml of DMF was added 26 mg (0.658 mmol) of a 60% dispersion of NaH in mineral oil. The mixture was sonicated for 15 min. 137 mg (0.9 mmol) of t-butyl bromoacetate was added and the mixture was stirred overnight. Reaction was quenched with water, extracted with DCM, concentrated, passed through a silica gel plug using 10% of ethyl acetates in
- 15 hexanes as solvent to furnish 130 mg of Compound 28.

Step 2: Dissolved 120 mg of compound 28 in 2 ml of DCM. Added 2 ml of TFA. Stirred the mixture for 30 min, evaporated volatiles. Obtained 120 mg of crude acid 29.

- Step 3:** For the preparation of amide 30 used the procedure described in Example
- 20 168 (synthesis of Compound 27).

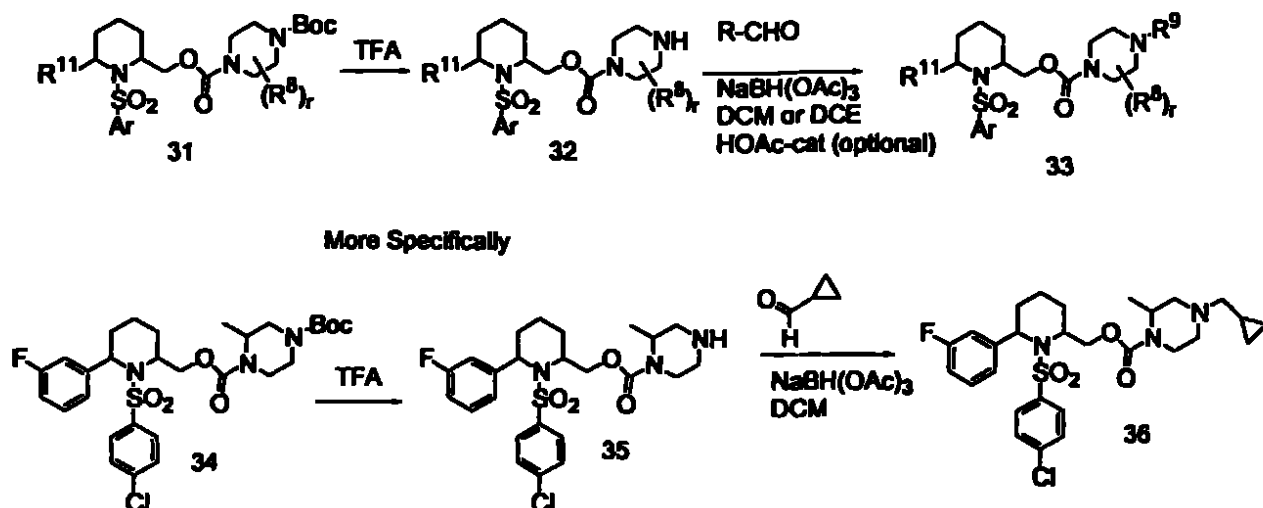
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=10.5$ Hz), 4.40 (1H, m), 4.12-3.93 (4H, ser. m.), 3.83 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.36 (2H, m), 2.65 (1H, br), 2.07 (2H, m), 1.66-1.26 (6H, ser. m.), 1.33 (3H, d, $J=7.1$ Hz); MS (ES) m/e 469.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Other compounds prepared by this method:

Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
169-A		4.81	512.1
169-B		4.57	512.1
169-C		4.56	472.1
169-D		4.81	472.1

Example 170:

- 133 -



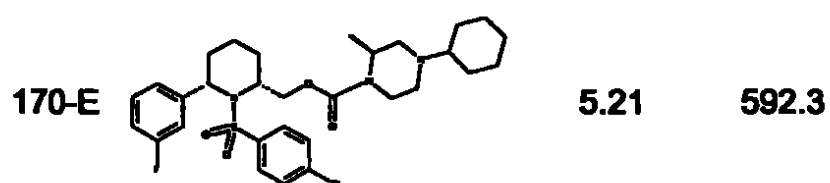
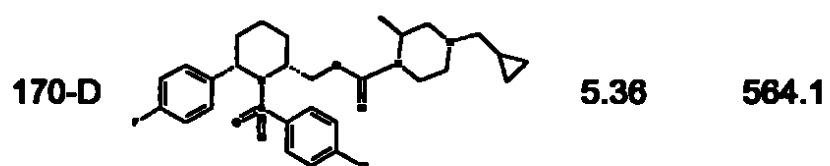
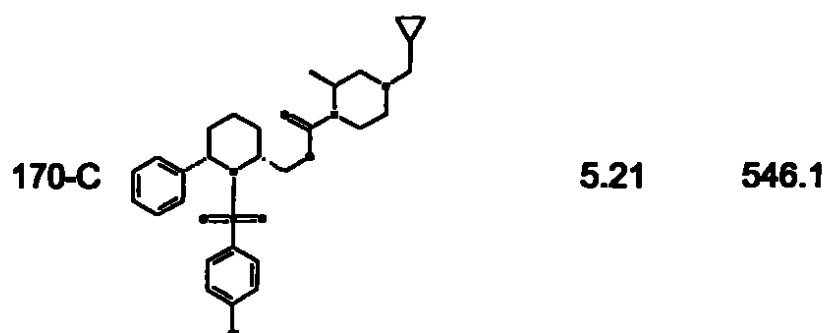
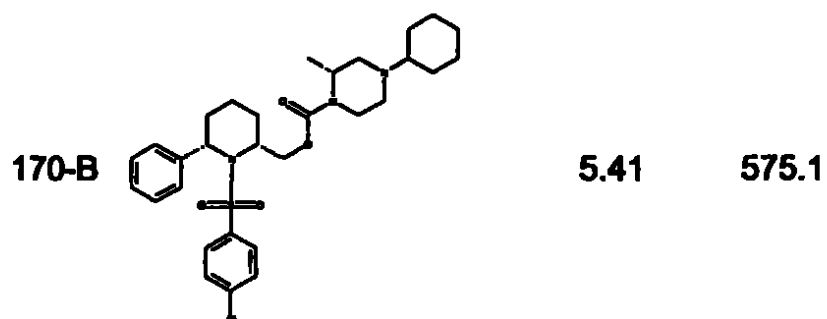
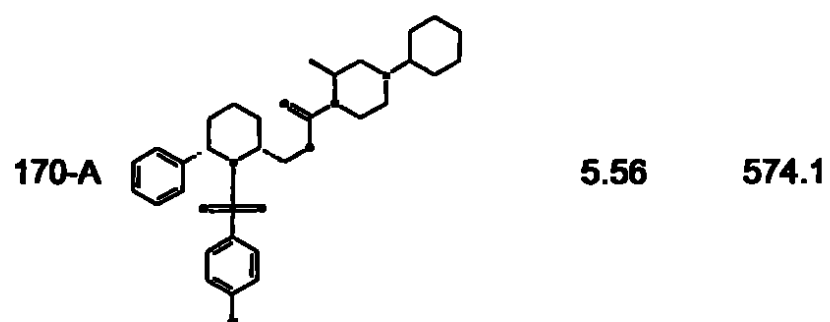
Step 1: 120 mg of Compound 34, prepared using procedures described in Example 53, was dissolved in 20 ml of DCM and treated with a pre-mixture of 10 ml of TFA and 1 ml of water. Reaction mixture was stirred over a period of 1 hr, volatiles were evaporated, residue was re-dissolved in DCM and washed with 1M sodium hydroxide. Organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to furnish 90 mg of Compound 35.

Step 2: To a solution of 44 mg (0.0864 mmol) of compound 35 in 2 ml of DCM was added 100 mg of cyclopropylcarboxaldehyde, 55 mg (0.259 mmol) of sodium triacetoxyborohydrate and one drop of acetic acid. The mixture was stirred overnight, diluted with DCM, washed with 1 M sodium hydroxide, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by chromatography using 5% of MeOH in DCM as solvent. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) δ 7.85 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.38-7.27 (3H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 5.19 (1H, m), 4.42-4.24 (2H, ser. m.), 3.91 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.50-3.38 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.33-1.95 (4H, ser. m.), 1.64-1.20 (9H, ser. m., $J=7.1$ Hz), 0.85 (1H, ser. m.), 0.52 (2H, s), 0.11 (2H, s); MS (ES) m/e 564.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

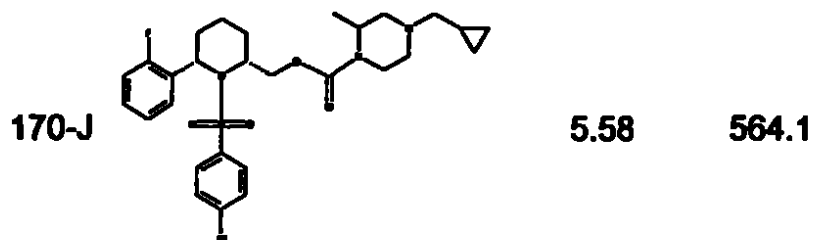
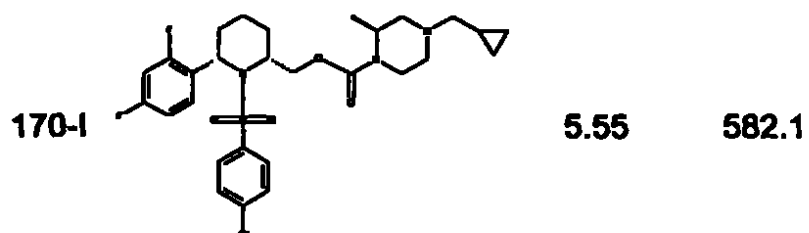
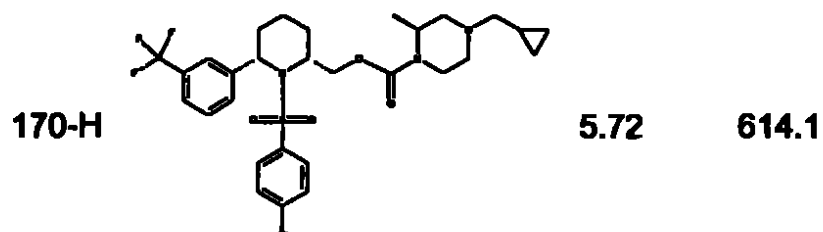
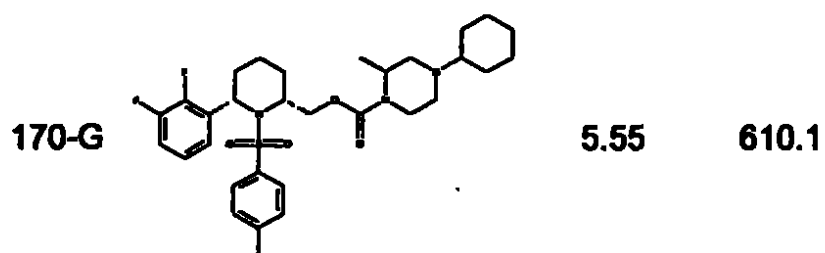
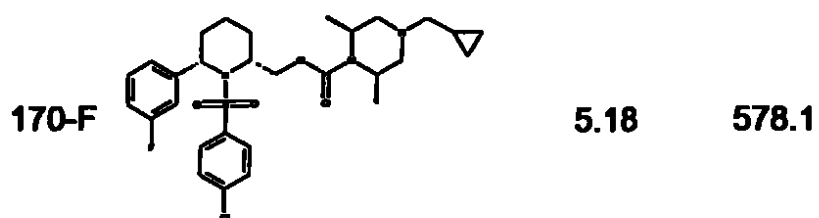
Other compounds prepared are shown below:

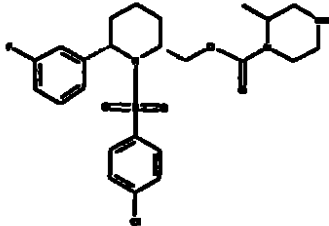
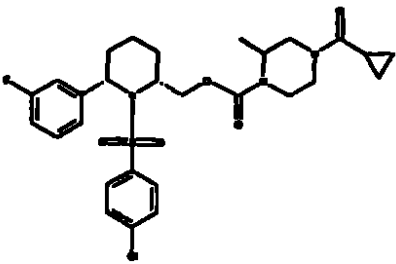
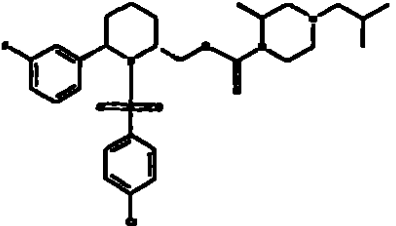
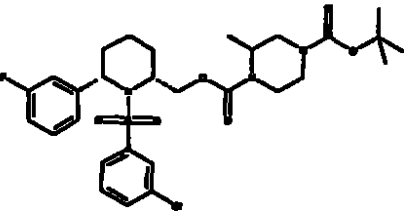
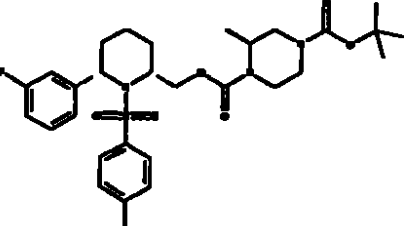
Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
--------------	-----------	--------------------------	---------------

- 134 -

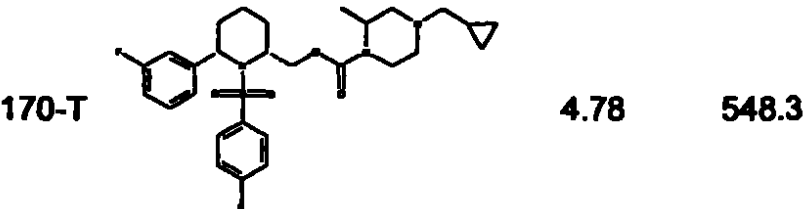
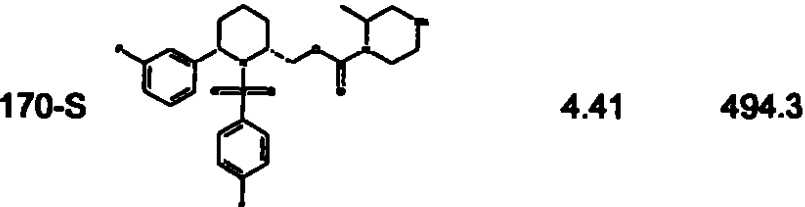
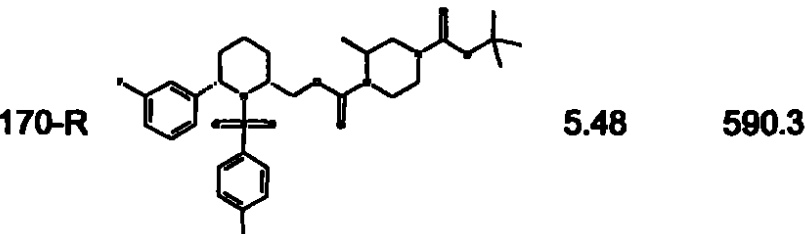
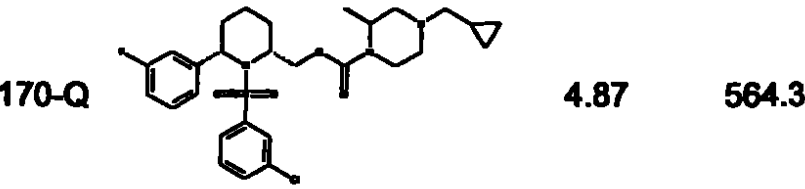
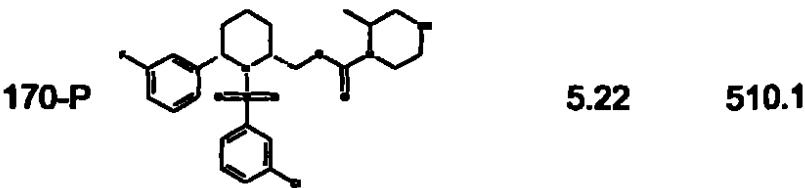


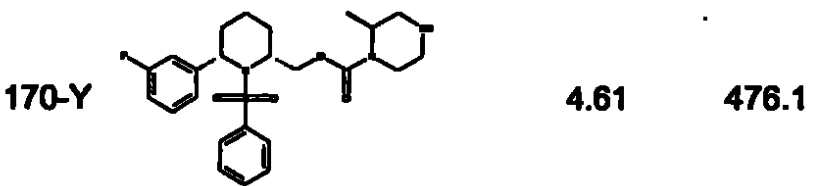
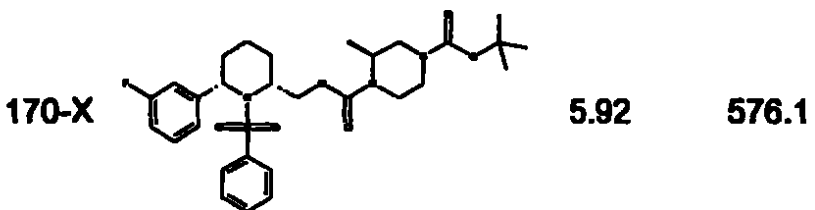
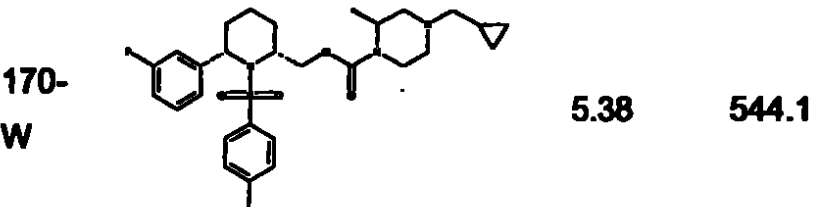
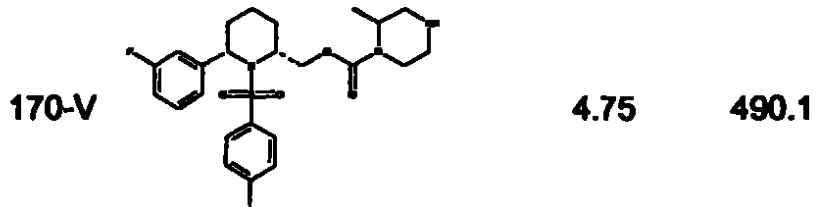
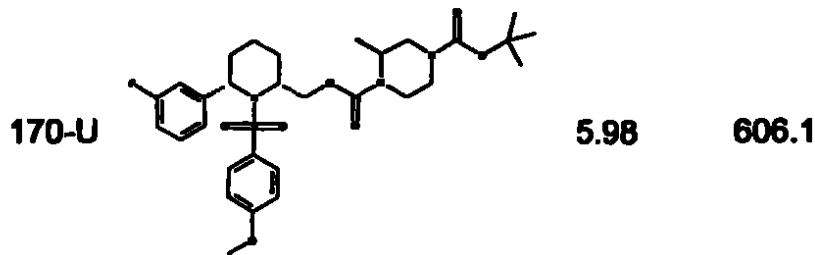
- 135 -



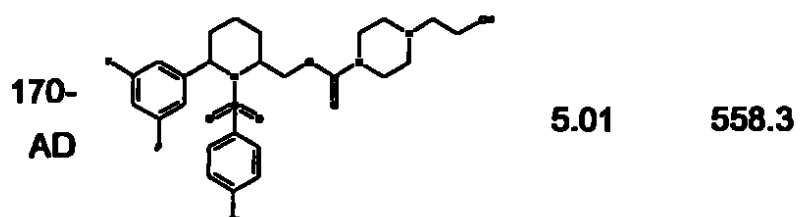
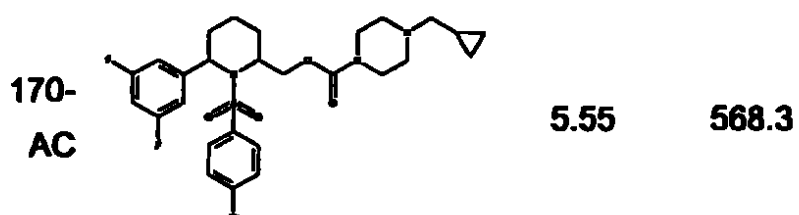
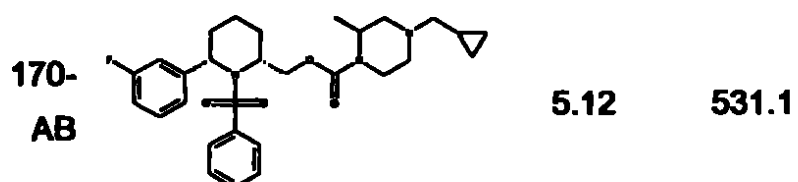
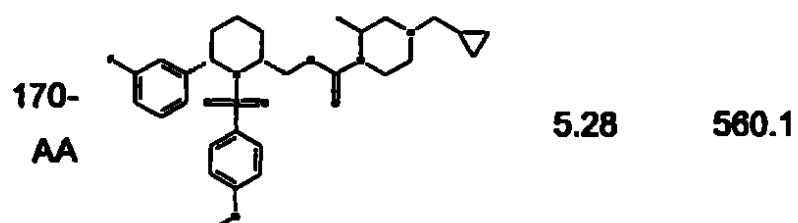
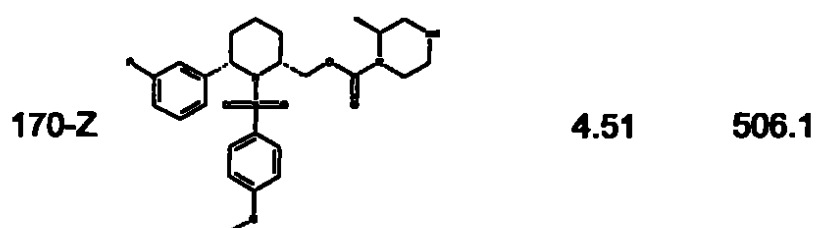
170-K		5.12	510.1
170-L		5.58	578.1
170-M		5.72	566.1
170-N		6.05	610.1
170-O		6.05	594.1

- 137 -

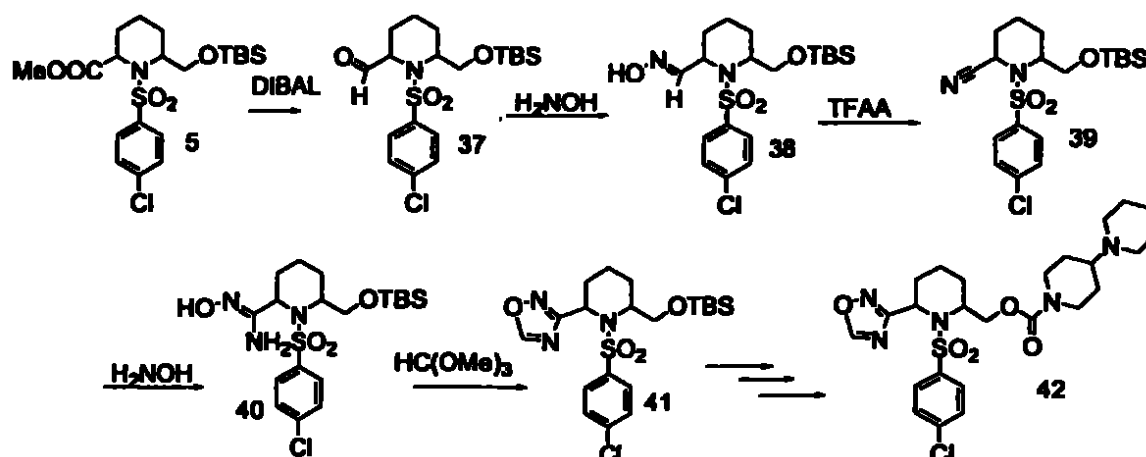




- 139 -

**Example 171:**

- 140 -



Step 1: To a solution of 1.35 g (2.92 mmol) of Compound 5 in 20.0 ml of DCM at -78°C was added 3.2 ml (3.2 mmol) of 1 M solution of DIBAL in toluene. The mixture was stirred for 5 min, quenched with a 20% aq. sodium potassium tartrate solution, warmed up to room temperature, extracted with DCM, dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified chromatographically using DCM as solvent to furnish 1.06 g of aldehyde 37.

Step 2: A mixture of 3.21 g of aldehyde 37, 3.21 g of hydroxylamine hydrochloride, 8 ml of triethylamine and 50 ml of ethanol was heated briefly with a heat gun to boiling till all components dissolved. The reaction mixture was stirred overnight at r.t., volatiles were evaporated, residue partitioned between DCM and water, aqueous phase was re-extracted with DCM. Combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified chromatographically using gradient 5 to 20% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 1.546 g of oxime 38.

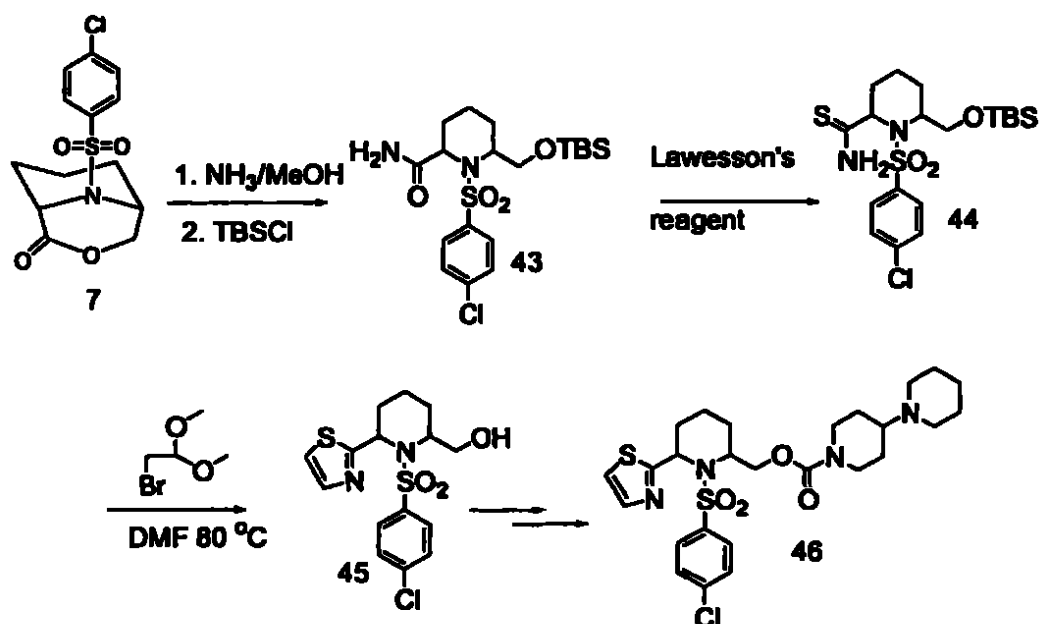
Step 3: To a solution of 1.21 g (2.71 mmol) of oxime 38 in 12 ml of DCM was added 2.18 ml (27 mmol) of pyridine followed by 1.14 g (5.42 mmol) of trifluoroacetic acid. The reaction mixture was stirred for 1 h, washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified chromatographically using 10% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 1.09 g of nitrile 39.

Step 4: Heated a mixture of 100 mg of nitrile 39, 100 mg of hydroxylamine hydrochloride, 0.1 ml of Hunig's base and 1.0 ml of ethanol at 80°C for 10 min, removed heating and stirred over 24 h. The reaction mixture was partitioned between water and DCM, organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified chromatographically using 30% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 90 mg of amidoxime 40.

Step 5: A mixture of 90 mg of amidoxime 40, 3.0 ml of triethylorthoformate, 5 mg of tosic acid hydrate and 0.5 ml of DCM was heated at 100 °C over a period of 40 min. The reaction mixture was partitioned between DCM and sat. sodium bicarbonate, organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified chromatographically using 20% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 70 mg of oxadiazole 41.

Step 6: Conversion of oxadiazole 41 to compound 42 was carried out according to Steps 1 and 2 of example 166. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 8.67 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=8.05 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.05 Hz), 5.42 (1H, d, J=5.8 Hz), 4.26 (1H, m), 4.12 (2H, m), 3.83 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.37 (2H, m), 1.84-1.36 (15H, ser. m.), MS (ES) *m/e* 552.1 (M+H)⁺.

Example 172:



Step 1: Stirred a mixture of 1.0 g of compound 7 in 10 ml of 7 M solution of ammonia in methanol over a period of 3 h and evaporated the volatiles. 500 mg of resulting product was dissolved in 5 ml of DMF and treated with 152 mg (2.24 mmol) of imidazole and 218 mg (1.456 mmol) of TBSCl. Reaction mixture was stirred overnight, diluted with DCM, washed with sat. NaHCO₃, dried and concentrated. The product was purified chromatographically using 20% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 500 mg of amide 43.

Step 2: A mixture of 250 mg (0.56 mmol) of amide 43 and 226 mg (0.56 mmol) of Lawesson's reagent was refluxed in 3 ml of DCM over 8 h. Solvent was evaporated

- 142 -

and the product purified by prep. TLC using 30% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 70 mg of thioamide 44.

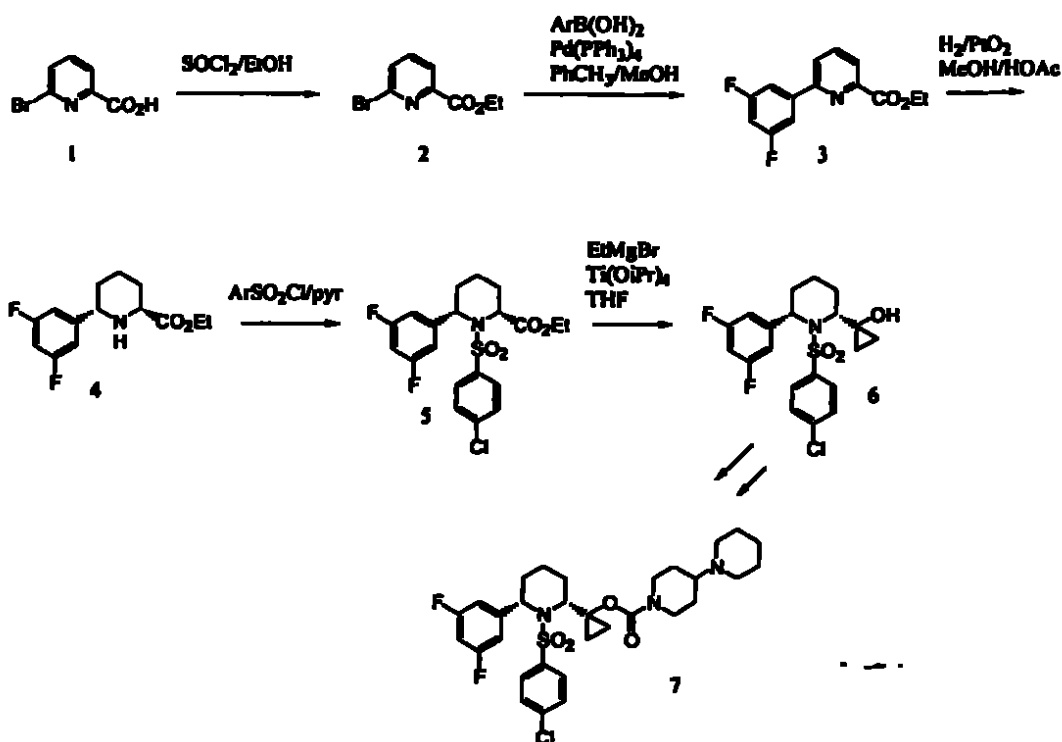
Step 3: Heated a mixture of 70 mg (0.151 mmol) of thioamide 44, 0.5 ml. of dimethylacetal of bromoaldehyde in 1 ml of DMF at 80 °C over a period of 5 h.

- 5 Reaction mixture was partitioned between DCM and sat. NaHCO₃, dried and concentrated. The product was purified chromatographically using 30% of ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 25 mg of thiazole 45.

Step 4: Transformation of alcohol 45 to compound 46 was carried out according to Example 1 steps A and B. LCMS *m/z*=567.1, retention 4.88 min.

- 10 ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.86 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.68 (1H, d, *J*=3.3 Hz), 7.52 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.37 (1H, d, *J*=3.3 Hz), 5.35 (1H, d, *J*=5.5 Hz), 4.36 (1H, m), 4.20 (2H, m), 3.83 (1H, dd, *J*=6.6, 11.0 Hz), 3.63 (1H, dd, *J*=8.7, 11.0 Hz), 2.82-2.33 (8H, ser. m.), 1.88-1.20 (15H, ser. m.), MS (ES) *m/e* 567.1 (M+H)⁺.

Example 173:



Step 1: To a stirring solution of 6-bromopicolinic acid (14.25g, 70.3 mmol) in anhydrous ethanol (250 ml) is slowly added thionyl chloride (60 ml) at 5°C. After the addition is completed, remove the ice-bath and stir the mixture at 25°C for 3 hr.

- 20 Evaporate the solvent *in vacuo*, basify aqueous residue with saturated sodium

- 143 -

carbonate, and extract with DCM. Dry the organic phase over Na_2SO_4 and concentrate to give ethyl 6-bromopicolinate as white solid (15.75g).

Step 2: Heat ethyl 6-bromopicolinate (15.75g, 68.5 mmol), 3,5-difluorophenylboronic acid (12.98g, 82.2 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (7.9g, 6.85 mmol) and sodium carbonate (18 g) in toluene (160 ml) and methanol (80 ml) under reflux for 16 hr. Cool to room temperature, dilute with DCM, and filter. Wash the filtrate with water, concentrate the dried (Na_2SO_4) organic solution, and purify the residue chromatographically using 5% ethyl acetate in hexanes to give 10.6 g of the product, as white solid.

Step 3: Under a hydrogen atmosphere, stir a solution of Compound 3 (10.5 g, 39.9 mmol) in methanol (400 ml) and glacial acetic acid (40 ml) in the presence of platinum oxide (1.81 g) for 72 hr. Purge the reaction mixture with nitrogen. Filter and then concentrate the reaction mixture *in vacuo*. Take up the residue in water, basify with saturated sodium carbonate, and extract with DCM. Dry the organic phase over Na_2SO_4 and concentrate *in vacuo* to give light yellow foam (10.7 g).

Step 4: A solution of Compound 4 (10.7 g, 39.7 mmol) in pyridine (100 ml) is treated with 4-chlorobenzenesulfonylchloride (16.8 g, 79.5 mmol). The mixture is heated at 60°C for 4 hr. Cool to room temperature, concentrate *in vacuo*, and the residue is subjected to flash-chromatography over silica gel (eluting 10% ethyl acetate in hexanes) to provide 14 g of product, as white powder.

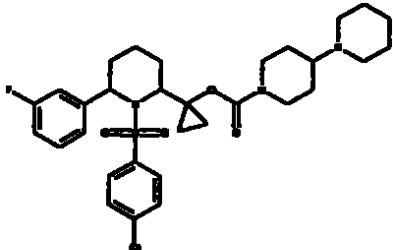
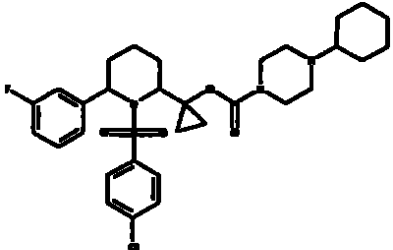
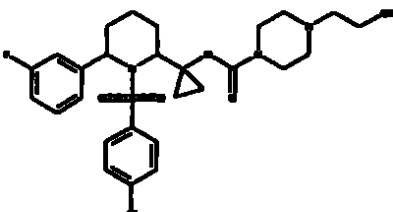
Step 5: To a stirring solution of Compound 5 (2.0 g, 4.5 mmol) and titanium isopropoxide (0.41 ml, 1.35 mmol) in tetrahydrofuran (15 ml) is added a solution of ethylmagnesium bromide (4.5 ml, 13.5 ml, 3M in Et_2O) slowly over a period of 1 hr at 5°C , and the stirring is continued for 10 min. The mixture is then poured into cooled (5°C) 10% aq HCl (45 ml) and the products are extracted with DCM (3X25 ml). The combined DCM extracts are washed with water (25 ml), dried (Na_2SO_4), and the solvent is removed. The product is obtained by flash-chromatography (eluting 13% ethyl acetate in hexanes) as light yellow oil (1.5 g).

Step 6: The compound was prepared from Compound 6 using procedures similar to Example 1, Step 4(a) and 4(b), except that step 4(a) was modified so that a 2:1 mixture of THF and acetonitrile was used as solvent instead of DCM, and the mixture was heated at 78°C for 16 hr.

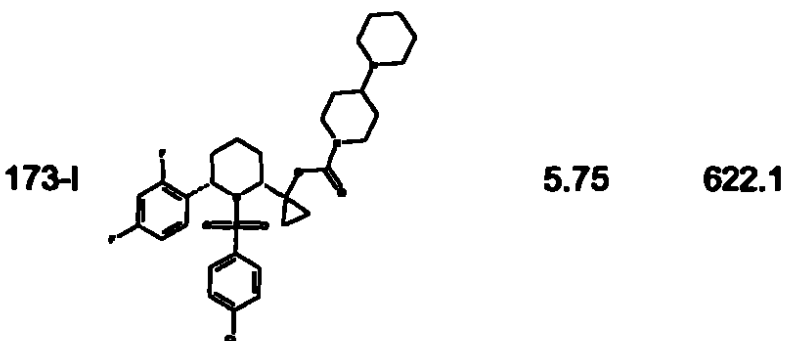
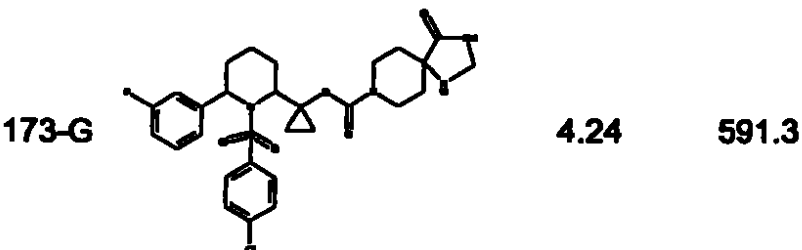
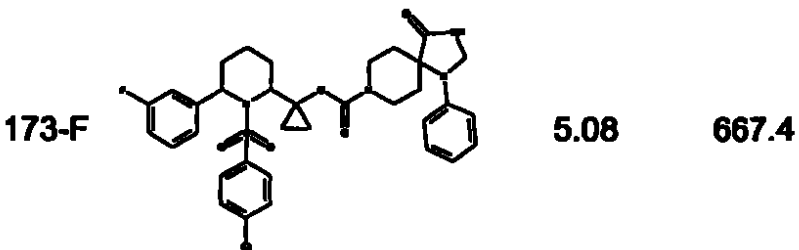
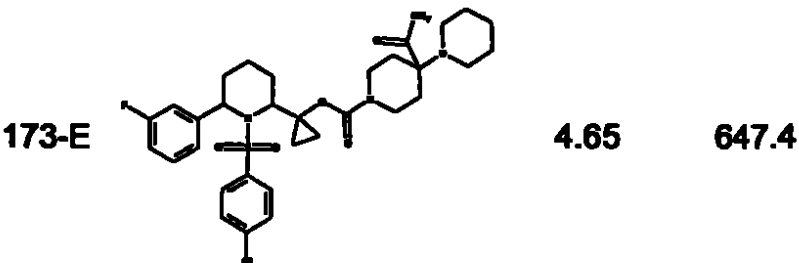
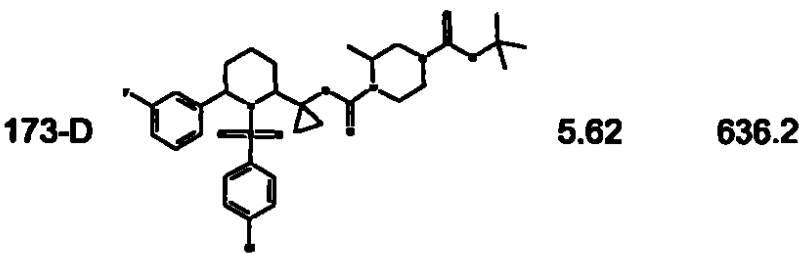
- 144 -

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.81 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.75-6.62 (1H, m), 5.50-4.60 (2H, m), 4.35-3.62 (2H, m), 2.90-2.20 (7H, m), 2.10-0.86 (16H, m), 0.85-0.63 (2H, m), 0.50-0.10 (2H, m); MS (ES) *m/e* 623.1 (M+H)⁺.

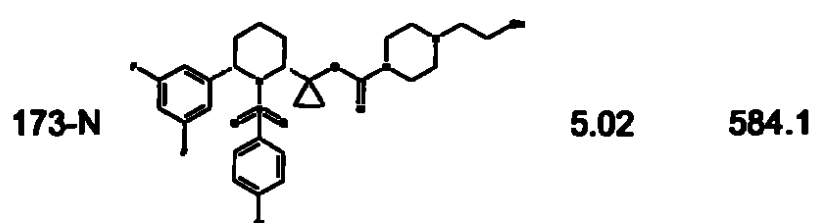
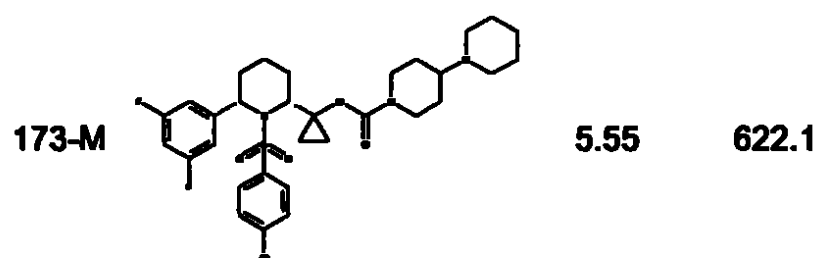
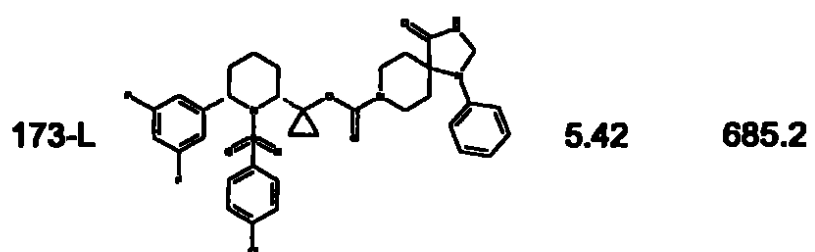
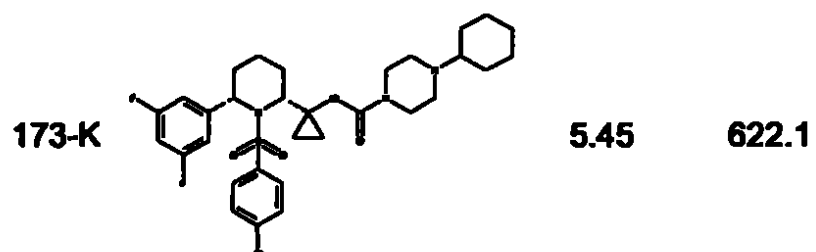
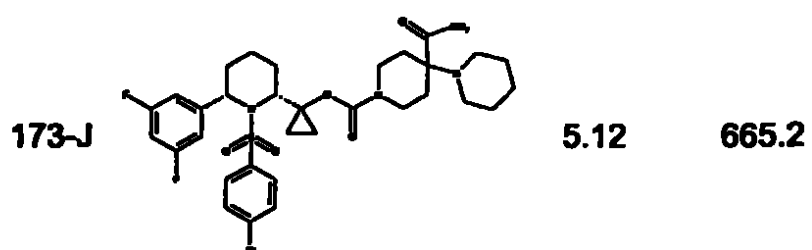
5 Compounds prepared via a similar method:

Compound No.	Structure	Retention Time (minutes)	Observed Mass
173-A		5.45	604.1
173-B		5.55	604.1
173-C		4.95	566.1

82

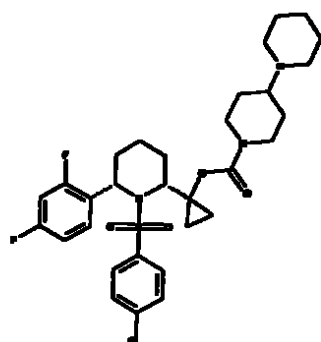


- 146 -



- 147 -

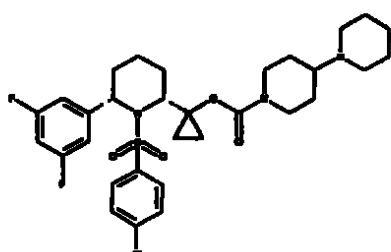
173-O



5.75

622.1

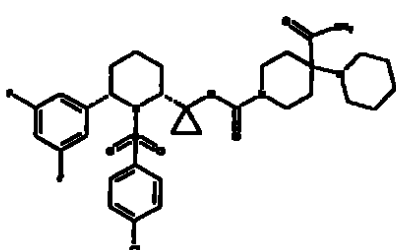
173-P



5.55

622.1

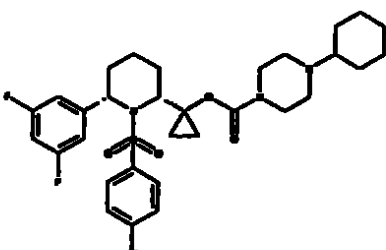
173-Q



5.12

665.2

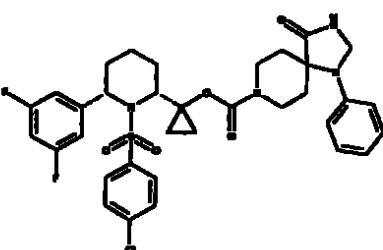
173-R



5.45

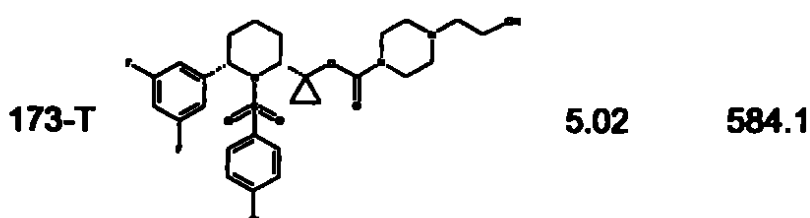
622.1

173-S

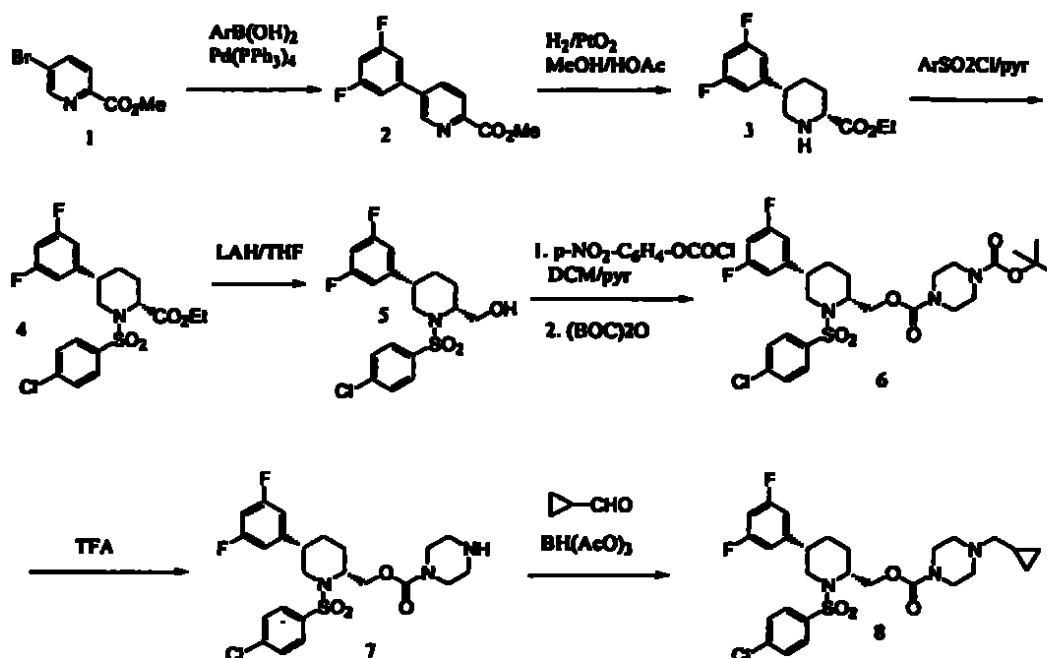


5.42

685.2



Example 174:



Step 1: Methyl 5-Bromopicolinate 1 was obtained as described in J. J. Song and N. K. Yee, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 605-608. A solution of this ester (2.5 g, 11.6 mmol) in a mixture of toluene (160 ml) and ethanol (80 ml) is treated with 3,5-difluorobenzeneboronic acid (2.19 g, 13.9 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.34 g, 1.16 mmol) and sodium carbonate (2.5 g). The mixture is heated at reflux for 16 hr. The solvent is removed at reduced pressure. The residue is redissolved in DCM, washed with water, dried over Na₂SO₄, concentrated and purified chromatographically using 30% ethyl acetate in hexanes as solvent to furnish 2.17 g of the product.

Step 2: Under a hydrogen atmosphere, stir a solution of Compound 2 (2.3 g, 9.2 mmol) in methanol (90 ml) and glacial acetic acid (10 ml) in the presence of platinum oxide (0.42 g) for 8 hr. Purge the reaction mixture with nitrogen. Filter and then concentrate the reaction mixture *in vacuo*. Take up the residue in water, basify with

saturated sodium carbonate, and extract with DCM. Dry the organic phase over Na_2SO_4 and concentrate *in vacuo* to give light yellow foam (2.3 g).

Step 3: A solution of Compound 3 (2.3 g, 9.2 mmol) in pyridine (20 ml) is treated with 4-chlorobenzenesulfonylchloride (3.8 g, 18.5 mmol). The mixture is heated at 60°C for 16 hr. Cool to room temperature, concentrate *in vacuo*, and the residue subjected to flash-chromatography over silica gel (eluting 10% ethyl acetate in hexanes) to provide 2.1 g of product, as white powder.

Step 4: To an ice-cold solution of Compound 4 (2.1 g, 4.9 mmol) in THF (15 ml) is slowly added a solution of lithium aluminum hydride (9.8 ml, 1M THF). The cooling bath is removed and the reaction is stirred at ambient temperature for 2 hr. The mixture is quenched sequentially with water (0.4 ml), 15% NaOH (0.4 ml), and water (1.2 ml). The mixture is stirred for 1 hr, filtered, the filtrate dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give 1.8 g of the product as yellow solid.

Step 5: This was prepared according to Step 4 of Example 1, using N-Boc piperazine at the last stage as the amine.

Step 6: A solution of Compound 6 (100.0 mg, 0.163 mmol) in DCM (3 ml) is treated with TFA, and the mixture is stirred at ambient temperature for 2 hr. The mixture is basified with saturated sodium carbonate, extracted with DCM, dried over Na_2SO_4 , and concentrated to afford 72.3 mg of the product, as white powder.

Step 7: To a solution of Compound 7 (50.0 mg, 0.097 mmol) in dichloroethane (2.0 ml) is added cyclopropanecarboxaldehyde (20.0 mg, 0.28 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (60.0 mg, 0.28 mmol) and one drop of acetic acid. After stirring at ambient temperature for 16 hr, the mixture is diluted with water and basified with saturated sodium carbonate. The crude product is extracted with DCM, washed with water, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The crude was purified by preparative TLC (eluting 95:5:0.5; DCM:MeOH: NH_4OH) to furnish 30.0 mg of the product, as white powder. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.78 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 6.75-6.62 (3H, m), 4.50-4.36 (2H, m), 4.18-4.02 (1H, m), 3.89-3.71 (1H, m), 3.52 (4H, s. br.), 3.08 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 2.65-2.34 (4H, m), 2.34 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.84-1.56 (4H, m), 0.95-0.74 (1H, m), 0.53 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 0.11 (2H, d, $J = 4.5$ Hz); MS (ES) m/e 569.1 (M+H) $^+$.

Assay:

Gamma secretase activity was determined as described by Zhang *et al.* (*Biochemistry*, 40 (16), 5049 -5055, 2001). Activity is expressed either as a percent inhibition or as the concentration of compound producing 50% inhibition of enzyme activity.

Reagents. Antibodies W02, G2-10, and G2-11 were obtained from Dr. Konrad Beyreuther (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany). W02 recognizes residues 5-8 of A β peptide, while G2-10 and G2-11 recognize the specific C-terminal structure of A β 40 and A β 42, respectively. Biotin-4G8 was purchased from Senetec (St. Louis, MO). All tissue culture reagents used in this work were from Life Technologies, Inc., unless otherwise specified. Pepstatin A was purchased from Roche Molecular Biochemicals; DFK167 was from Enzyme Systems Products (Livermore, CA).

cDNA Constructs, Tissue Culture, and Cell Line Construction. The construct SPC99-Lon, which contains the first 18 residues and the C-terminal 99 amino acids of APP carrying the London mutation, has been described (Zhang, L., Song, L., and Parker, E. (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 8966-8972). Upon insertion into the membrane, the 17 amino acid signal peptide is processed, leaving an additional leucine at the N-terminus of A β . SPC99-Lon was cloned into the pcDNA4/TO vector (Invitrogen) and transfected into 293 cells stably transfected with pcDNA6/TR, which is provided in the T-REx system (Invitrogen). The transfected cells were selected in Dulbecco's modified Eagle's media (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum, 100 units/mL penicillin, 100 g/mL streptomycin, 250 g/mL zeocin, and 5 g/mL blasticidin (Invitrogen). Colonies were screened for A β production by inducing C99 expression with 0.1 g/mL tetracycline for 16-20 h and analyzing conditioned media with a sandwich immunoassay (see below). One of the clones, designated as pTRE.15, was used in these studies.

Membrane Preparation. C99 expression in cells was induced with 0.1 g/mL tetracycline for 20 h. The cells were pretreated with 1 M phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) and 1 M brefeldin A (BFA) for 5-6 h at 37 C before harvesting. The cells were washed 3 times with cold phosphate-buffered saline (PBS) and harvested in buffer A containing 20 mM Hepes (pH 7.5), 250 mM sucrose, 50 mM KCl, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, and Complete protease inhibitor tablets (Roche Molecular

Biochemicals). The cell pellets were flash-frozen in liquid nitrogen and stored at -70 C before use.

To make membranes, the cells were resuspended in buffer A and lysed in a nitrogen bomb at 600 psi. The cell lysate was centrifuged at 1500g for 10 min to remove nuclei and large cell debris. The supernatant was centrifuged at 100000g for 1 h. The membrane pellet was resuspended in buffer A plus 0.5 M NaCl, and the membranes were collected by centrifugation at 200000g for 1 h. The salt-washed membrane pellet was washed again in buffer A and centrifuged at 100000g for 1 h. The final membrane pellet was resuspended in a small volume of buffer A using a Teflon-glass homogenizer. The protein concentration was determined, and membrane aliquots were flash-frozen in liquid nitrogen and stored at -70 C.

γ -Secretase Reaction and A β Analysis. To measure γ -secretase activity, membranes were incubated at 37 C for 1 h in 50 L of buffer containing 20 mM Hepes (pH 7.0) and 2 mM EDTA. At the end of the incubation, A β 40 and A β 42 were measured using an electrochemiluminescence (ECL)-based immunoassay. A β 40 was identified with antibody pairs TAG-G2-10 and biotin-W02, while A β 42 was identified with TAG-G2-11 and biotin-4G8. The ECL signal was measured using an ECL-M8 instrument (IGEN International, Inc.) according to the manufacturer's instructions. The data presented were the means of the duplicate or triplicate measurements in each experiment. The characteristics of γ -secretase activity described were confirmed using more than five independent membrane preparations.

Using the above assay, the compounds of Examples 1-29, 31-33, 35-48, 50-61, 63-67, 67A-67BR, 68, 69, 71-74, 74A, 74B, 74C, 75, 76, 78-83, 85-99, 101-159, 159A, 159B, 159C, 160, 160A-160AA, 161, 161A-161G, 162, 162A, 162B, 162C, 164, 164A, 164B, 164C, 165-167, 167A, 167B, 167C, 168, 168A, 169, 169A-169D, 170, 170A-170AD, 171-173, 173A-173T, and 174 showed IC₅₀ within the range of about 0.0002 to about 15 μ M. The compounds of Examples 67B, 67E, 67N, 67P, 67U, 67AG, 67AT, 67AW, 67AY, 67BA, 67BD, 67BE, 67BG, 67BH, 67BL, 160B, 160K, 161, 161A, 161E, 161F, 173, 173A, 173B, 173C, 173E, 173G, 173I, 173J, 173K, 173L and 173N showed IC₅₀ within the range of about 0.0002 to about .015 μ M.

The γ -secretase inhibitory activity of some of the inventive compounds are shown below:

- 152 -

	<u>Example</u>	<u>IC50 (μM)</u>
	7-B	.0027
	7-AT	.0038
	7-BG	.0023
5	61-A	.0028
	73	.0002
	73-A	.0007
	73-C	.0018
	73-E	.0027
10	73-J	.0008
	73-N	.0024

- Pharmaceutical compositions can comprise one or more of the compounds of formula I. For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active compound. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose.
- Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.
- Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.
- Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

5 The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

10 Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active compound, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

15 The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.01 mg to about 750 mg, more preferably from about 0.01 mg to about 500mg, and most preferably from about 0.01 mg to about 250 mg, according to the particular application.

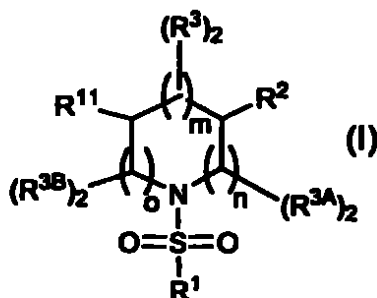
20 The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

25 The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 0.04 mg/day to about 4000 mg/day, in one to four divided doses.

30 While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

(A) R^1 is selected from the group consisting of:

- (1) unsubstituted aryl;
- (2) aryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;
- (3) unsubstituted heteroaryl; and
- (4) heteroaryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;

(B) R^2 is selected from the group consisting of:

- (1) alkyl;
- (2) $-X(CO)Y$;
- (3) $-(C_1-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$;
- (4) $-(C_0-C_6)\text{alkylene}-(C_2-C_6)\text{cycloalkylene}-(C_0-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$;
- (5) aryl;
- (6) aryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;
- (7) heteroaryl;
- (8) heteroaryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R^5 groups;

(C) Each R^3 is independently selected from the group consisting of:

- (1) H, and
- (2) alkyl, and

(D) Each R^{3A} and R^{3B} are independently selected from the group consisting of:

- (1) H; and
- (2) alkyl;

(E) R^5 is independently selected from the group consisting of:

- (1) halo;

- (2) $-\text{CF}_3$;
- (3) $-\text{OH}$;
- (4) $-\text{Oalkyl}$;
- (5) $-\text{OCF}_3$;
- 5 (6) $-\text{CN}$;
- (7) $-\text{NH}_2$;
- (8) $-\text{CO}_2\text{alkyl}$;
- (9) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$;
- (10) $-\text{alkylene-NR}^6\text{R}^7$;
- 10 (11) $-\text{NR}^6\text{COalkyl}$;
- (12) $-\text{NR}^6\text{COaryl}$;
- (13) $-\text{NR}^6\text{COheteroaryl}$; and
- (14) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$;
- (F) X is selected from the group consisting of:
- 15 (1) $-\text{O}-$;
- (2) $-\text{NH}-$;
- (3) $-\text{Nalkyl}$; and
- (4) $-\text{Oalkylene}$;
- (G) Y is selected from the group consisting of:
- 20 (1) $-\text{NR}^6\text{R}^7$;
- (2) $-\text{N(R}^3)(\text{CH}_2)_b\text{NR}^6\text{R}^7$ wherein b is 2-6;
- (3) unsubstituted aryl;
- (4) unsubstituted heteroaryl;
- (5) $-\text{alkyl}$;
- 25 (6) $-\text{cycloalkyl}$;
- (7) unsubstituted arylalkyl;
- (8) unsubstituted arylcycloalkyl;
- (9) unsubstituted heteroarylalkyl;
- (10) unsubstituted heteroarylcyloalkyl;
- 30 (11) unsubstituted arylheterocycloalkyl;
- (12) substituted aryl;
- (13) substituted heteroaryl;
- (14) substituted arylalkyl;
- (15) substituted arylcycloalkyl;

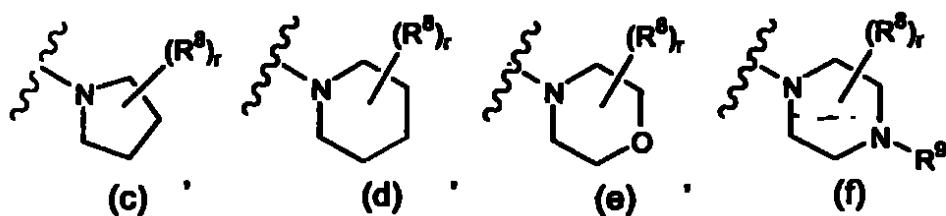
- 156 -

- (16) substituted heteroarylalkyl;
- (17) substituted heteroarylcycloalkyl; and
- (18) substituted arylheterocycloalkyl;

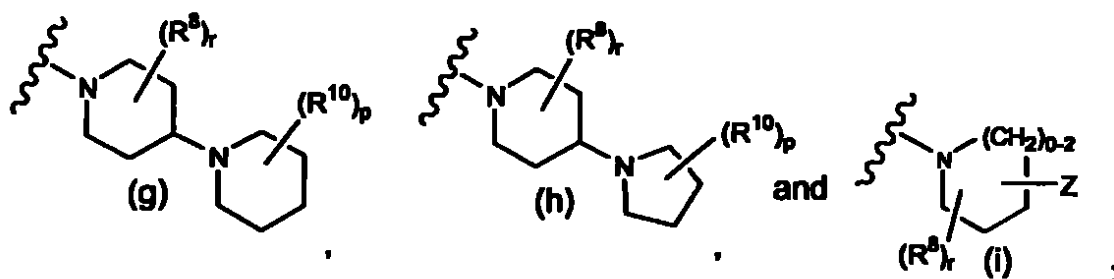
5 wherein the aryl moiety in said substituted groups (12), (14), (15) and (18) of said Y group, and the heteroaryl moiety in said substituted groups (13), (16), and (17) of said Y group, are substituted with one or more (e.g., 1 to 3) substituents independently selected from the group consisting of:

- (a) halo;
- 10 (b) $-\text{CF}_3$;
- (c) $-\text{OH}$;
- (d) $-\text{Oalkyl}$;
- (e) $-\text{OCF}_3$;
- (f) $-\text{CN}$;
- 15 (g) $-\text{NH}_2$;
- (h) $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;
- (i) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;
- (j) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylene-NR}^6\text{R}^7$;
- (k) $-\text{NR}^6\text{COalkyl}$;
- 20 (l) $-\text{NR}^6\text{COaryl}$;
- (m) $-\text{NR}^6\text{COheteroaryl}$; and
- (n) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$;

or Y is selected from the group consisting of:

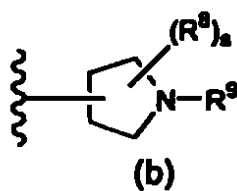
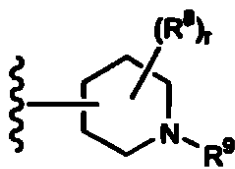


25



(H) R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of

- (1) H;
- (2) alkyl;
- (3) cycloalkyl;
- (4) arylalkyl;
- (5) heteroarylalkyl;
- (6)



(I) Each R^8 is independently selected from the group consisting of:

- (1) alkyl; and
- (2) alkyl substituted with 1 to 4 hydroxy groups;

(J) Each R^9 is independently selected from the group consisting of:

- (1) H;
- (2) alkyl;
- (3) alkyl substituted with 1 to 4 hydroxy groups;
- (4) cycloalkyl;
- (5) cycloalkyl substituted with 1 to 4 hydroxy groups;
- (6) arylalkyl;

- 158 -

- (7) heteroarylalkyl;
- (8) -C(O)Oalkyl;
- (9) alkylene-O-alkylene-OH (preferably, -(C₂-C₈)alkylene-O-(C₁-C₈)alkylene-OH, most preferably -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OH);
- 5 (10) aryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R⁵ groups; and
- (11) heteroaryl substituted with one or more (e.g., 1-3) R⁵ groups;
- (12) unsubstituted heteroaryl;
- (13) unsubstituted aryl; and
- (14) -alkylene-C(O)Oalkyl (e.g., -(C₁-C₈)alkylene-C(O)O(C₁-C₈)alkyl);
- 10 (K) Each R¹⁰ is independently selected from the group consisting of:
 - (1) H; and
 - (2) alkyl;
- (L) R¹¹ is selected from the group consisting of:
 - (1) unsubstituted aryl;
 - 15 (2) substituted aryl;
 - (3) unsubstituted heteroaryl,
 - (4) alkyl;
 - (5) cycloalkyl;
 - (6) unsubstituted arylalkyl;
 - 20 (7) unsubstituted arylcycloalkyl,
 - (8) unsubstituted heteroarylalkyl;
 - (9) unsubstituted heteroarylalkyl;
 - (10) unsubstituted arylheterocycloalkyl;
 - (11) alkoxyalkyl;
 - 25 (12) substituted heteroaryl;
 - (13) substituted arylalkyl;
 - (14) substituted arylcycloalkyl;
 - (15) substituted heteroarylalkyl;
 - (16) substituted arylheterocycloalkyl;

30

wherein the aryl moiety in said substituted groups (2), (13), (14) and (16) of said R¹¹ group, and the heteroaryl moiety in said substituted groups (12) and (15) of said R¹¹ group, are substituted with one or more (e.g., 1 to 3) substituents independently selected from the group consisting of:

- 159 -

- (a) halo;
- (b) -CF₃;
- (c) -OH;
- (d) -Oalkyl;
- 5 (e) -OCF₃;
- (f) -CN;
- (g) -NH₂;
- (h) -CO₂(C₁-C₆)alkyl;
- (i) -CONR⁶R⁷;
- 10 (j) -(C₁-C₆)alkylene-NR⁶R⁷;
- (k) -NR⁶COalkyl;
- (l) -NR⁶COaryl;
- (m) -NR⁶COheteroaryl; and
- (n) -NR⁶CONR⁶R⁷;
- 15 (M) m is 0 to 3, and n is 0 to 3, o is 0-3, such that m+n+o is 1, 2, 3 or 4;
- (N) p is 0 to 4;
- (O) r is 0 to 4;
- (P) s is 0 to 3; and
- (Q) Z is selected from the group consisting of:
- 20 (1) unsubstituted heterocycloalkyl;
- (2) substituted heterocycloalkyl;
- (3) -NH₂;
- (4) -NH(alkyl);
- (5) -N(alkyl)₂ wherein each alkyl is the same or different;
- 25 (6) -NH(unsubstituted cycloalkyl);
- (7) -NH(substituted cycloalkyl);
- (8) -N(alkyl)(unsubstituted cycloalkyl);
- (9) -N(alkyl)(substituted cycloalkyl);
- (10) -NH(unsubstituted aralkyl);
- 30 (11) -NH(substituted aralkyl);
- (12) -N(alkyl)(aralkyl);
- (13) -NH(unsubstituted heterocycloalkyl);
- (14) -NH(substituted heterocycloalkyl);
- (15) -N(alkyl)(unsubstituted heterocycloalkyl).

- 160 -

- (16) -N(alkyl)(substituted heterocycloalkyl);
(17) -NH(unsubstituted heteroaralkyl);
(18) -NH(substituted heteroaralkyl);
(19) -NH-alkylene-(unsubstituted cycloalkyl);
5 (20) -NH-alkylene-(substituted cycloalkyl);
(21) -N(alkyl)alkylene-(unsubstituted cycloalkyl);
(22) -N(alkyl)alkylene-(substituted cycloalkyl);
(23) -NHalkylene-(unsubstituted heterocycloalkyl);
(24) -NHalkylene-(substituted heterocycloalkyl);
10 (25) -N(alkyl)alkylene-(unsubstituted heterocycloalkyl);
(26) -N(alkyl)alkylene-(substituted heterocycloalkyl);
(27) unsubstituted benzofused heterocycloalkyl (e.g., structures o and ab); and
(28) substituted benzofused heterocycloalkyl;
- 15 wherein said substituted heterocycloalkyl moiety of substituents (2), (14), (16), (24), (26) and (27) of group Z, and said substituted cycloalkyl moiety of substituents (7), (9), (20) and (22) of group Z, and said substituted aryl moiety of substituent (11) of group Z, and said substituted heteroaryl moiety of substituent (18) of group Z, are substituted with 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of:
- 20
- (a) alkyl;
(b) -OH;
(c) -Oalkyl;
(d) -O(CO)alkyl;
25 (e) -O(CO)aryl;
(f) -NH₂;
(g) -NH(alkyl);
(h) -N(alkyl)₂ wherein each alkyl is the same or different;
(i) -NH(CO)alkyl;
30 (j) -N(alkyl)(CO)alkyl;
(k) -NH(CO)aryl;
(l) -N(alkyl)(CO)aryl;
(m) -COalkyl;
(n) -COaryl;

- 161 -

- (o) -CONH₂;
 (p) -CONH(alkyl);
 (q) -CON(alkyl)₂ wherein each alkyl is the same or different;
 (r) -COOalkyl;
 5 (s) -alkylene-C(O)Oalkyl (e.g., -(C₁-C₃)alkylene-C(O)O(C₁-C₆)alkyl);
 (t) piperidinyl;
 (u) pyrrolidinyl;
 (v) 1,1-ethylenedioxy;
 (w) aryl;
 10 (x) heteroaryl; and
 (y) -O-CH₂CH₂-O- wherein both oxygen atoms are bound to the same carbon atom, and provided that the aryl and heteroaryl moieties of said Z group are not substituted with said -O-CH₂CH₂-O- group.

- 15 2. The compound of Claim 1 wherein:
 (A) R¹ is aryl substituted with one or more R⁵ groups;
 (B) n is 0 or 1 and m is 1, 2 or 3 such that m+n is 3;
 (C) p is 0 or 1; and
 (D) R² is -X(CO)Y, -(C₁-C₆)alkylene-X(CO)Y or -(C₀-C₆)alkylene-(C₂-
 20 C₆)cycloalkylene-(C₀-C₆)alkylene-X(CO)Y.

3. The compound of Claim 2 wherein:
 (A) R¹ is phenyl substituted with one or more R⁵ groups; and
 (B) n is 0 and m is 3;

25

4. The compound of claim 1, wherein R² is , wherein X and Y are as defined.

5. The compound of Claim 3 wherein R¹ is phenyl substituted with one or more halo atoms.

30

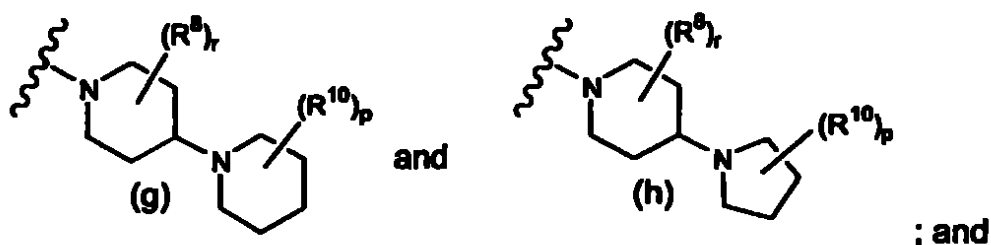
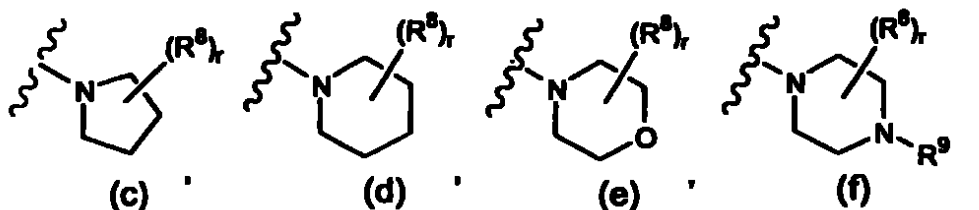
6. The compound of Claim 1 wherein:
 (A) R¹ is aryl substituted with one or more R⁵ groups;
 (B) n is 0 or 1 and m is 1, 2 or 3 such that m+n is 3;

- 162 -

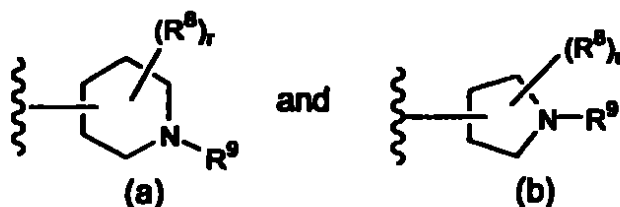
(C) p is 0 or 1;

(D) R^2 is $-X(CO)Y$, $-(C_1-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$ or $-(C_0-C_6)\text{alkylene}-(C_2-C_6)\text{cycloalkylene}-(C_0-C_6)\text{alkylene}-X(CO)Y$;

(E) X is O;

5 (F) Y is $-NR^6R^7$; or Y is selected from the group consisting of:

10

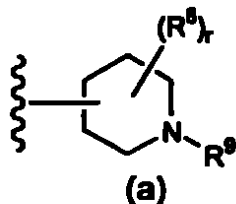
(G) R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of: H, methyl, ethyl, $-(C_3-C_8)\text{cycloalkyl}$, $-\text{aryl}(C_1-C_6)\text{alkyl}$, 4-pyridylmethyl, and

15 7. The compound of Claim 6 wherein:

(A) R^1 is phenyl substituted with one or more R^5 groups;

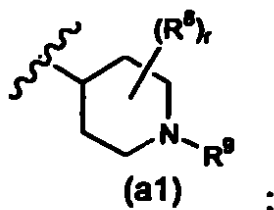
(B) n is 0 and m is 3;

(C) said group

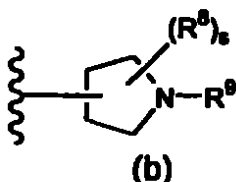


20 is a group of the formula:

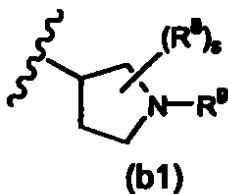
- 163 -



(D) said group



is a group of the formula:



5

(E) R^{11} is selected from the group consisting of: $-(C_1-C_6)$ alkyl, (C_3-C_8) -cycloalkyl, aryl, aryl (C_1-C_6) alkyl and $-(C_1-C_6)$ alkoxyalkyl.

8. The compound of Claim 7 wherein said R^{11} is selected from the group consisting of: methyl, ethyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, $-(CH_2)_2$ phenyl, and $-CH_2OCH_3$.

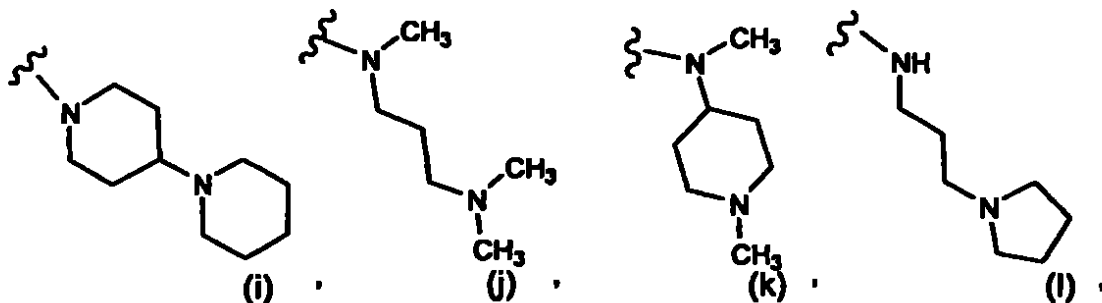
10

9. The compound of Claim 7 wherein R^1 is phenyl substituted with one or more halo atoms.

15

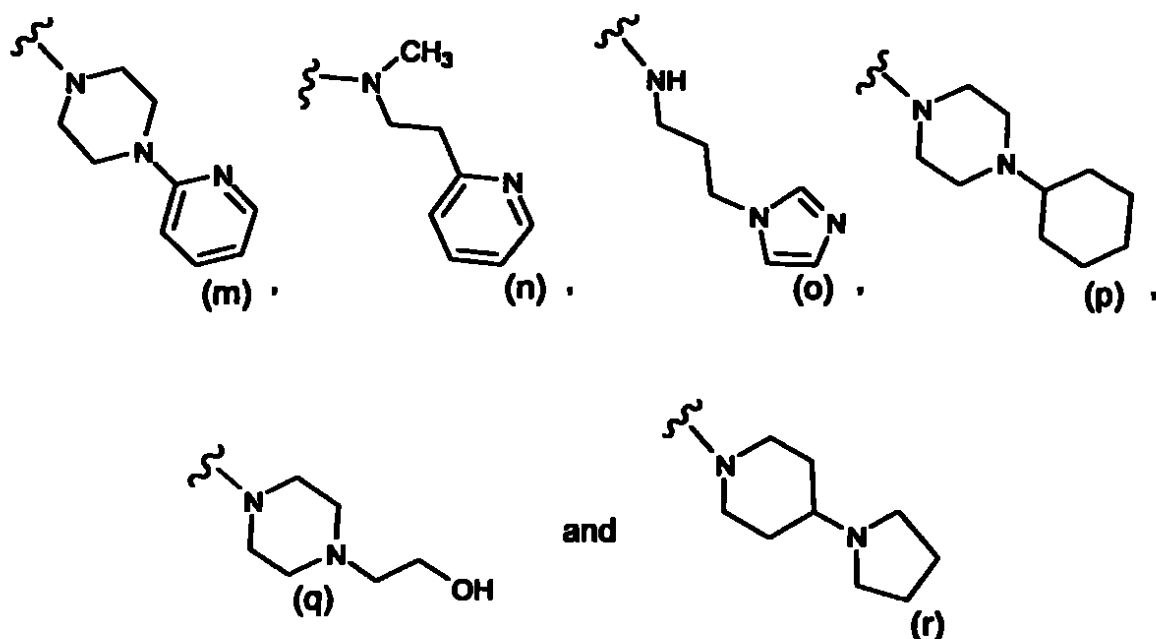
10. The compound of Claim 8 wherein R^{11} is phenyl substituted with one or more halo atoms.

11. The compound of Claim 6 wherein Y is selected from the group consisting of:



20

- 164 -



5

12. The compound of Claim 1 selected from a final compound of Examples 1-29, 31-33, 35-48, 50-61, 63-67, 67A-67BR, 68, 69, 71-74, 74A, 74B, 74C, 75, 76, 78-83, 85-99, 101-159, 159A, 159B, 159C, 160, 160A-160AA, 161, 161A-161G, 162, 162A, 162B, 162C, 164, 164A, 164B, 164C, 165-167, 167A, 167B, 167C, 168, 168A, 169, 169A-169D, 170, 170A-170AD, 171-173, 173A-173T, and 174.

13. The compound of Claim 1 selected from a final compound of Examples 67B, 67E, 67N, 67P, 67U, 67AG, 67AT, 67AW, 67AY, 67BA, 67BD, 67BE, 67BG, 67BH, 67BL, 160B, 160K, 161, 161A, 161E, 161F, 173, 173A, 173B, 173C, 173E, 173G, 173I, 173J, 173K, 173L and 173N.

14. The compound of Claim 1 selected from a final compound of Examples 7-B, 7-AT, 7-BG, 61-A, 73, 73-A, 73-C, 73-E, 73-J, and 73-N.

15. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

16. A method of inhibiting gamma-secretase in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of one or more compounds of Claim 1.

- 165 -

17. A method of treating one or more neurodegenerative diseases in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of one or more compounds of Claim 1.

5

18. A method of inhibiting the deposition of beta amyloid protein in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of one more compounds of Claim 1.

10

19. A method of treating Alzheimer's disease in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of one or more compounds of Claim 1.

15

NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA GAMMA SECRETASA

La presente reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisoria Serie No. 60/355,618 presentada el 6 de febrero de 2002.

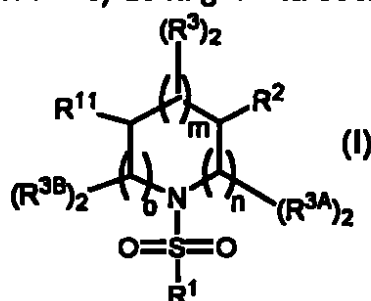
ANTECEDENTES

En el documento WO 00/50391, publicado el 30 de agosto de 2002, se revelan compuestos que tienen una parte sulfonamida que son útiles para el tratamiento y prevención de la Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas con la deposición de la proteína amiloide.

En vista del interés actual en el tratamiento o prevención de las enfermedades neurodegenerativas, tales como la Enfermedad de Alzheimer, los compuestos para ser utilizados en dicho tratamiento o prevención serian una contribución bienvenida. La presente invención provee una contribución de este tipo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos que son inhibidores (es decir, antagonistas) de la gamma secretasa y que tienen la Fórmula:



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

(A) R^1 es seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) arilo no sustituido;
- (2) arilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1- 3) grupos R^5 ;
- (3) heteroarilo no sustituido; y
- (4) heteroarilo sustituido por uno o mas grupos (por ejemplo, 1- 3) R^5 ;

(B) R^2 es seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) alquilo;
- (2) $-X(CO)Y$;
- (3) $-alquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$;
- (4) $-alquileo-C_0-C_6-cicloalquileo-C_2-C_6-alquileo-C_0-C_6-X(CO)Y$;
- (5) arilo;
- (6) arilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1- 3) grupos R^5 ;
- (7) heteroarilo;
- (8) heteroarilo sustituido por uno o mas grupos (por ejemplo, 1- 3) R^5 ;
- (C) Cada uno de los R^3 es independientemente el uno del otro

seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) H, y
- (2) alquilo, y
- (D) cada uno de R^{3A} y R^{3B} es independientemente el uno del otro

seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) H; y
- (2) alquilo;
- (E) R^5 es independientemente el uno del otro seleccionado de entre el

grupo consistente en:

- (1) halo;
- (2) $-CF_3$;
- (3) $-OH$;
- (4) $-Oalquilo$;
- (5) $-OCF_3$;
- (6) $-CN$;
- (7) $-NH_2$;
- (8) $-CO_2alquilo$;
- (9) $-CONR^6R^7$;

- (10) -alquileo- NR^6R^7 ;
- (11) $\text{-NR}^6\text{COalquilo}$;
- (12) $\text{-NR}^6\text{COarilo}$;
- (13) $\text{-NR}^6\text{COheteroarilo}$; y
- (14) $\text{-NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$;
- (F) X es seleccionado entre el grupo consistente en:
 - (1) -O-;
 - (2) -NH-;
 - (3) -Nalquilo; y
 - (4) -Oalquileo;
- (G) Y es seleccionado entre el grupo consistente en:
 - (1) $\text{-NR}^6\text{R}^7$;
 - (2) $\text{-N(R}^3\text{)(CH}_2\text{)}_b\text{NR}^6\text{R}^7$ en lo cual b es 2-6;
 - (3) arilo no sustituido;
 - (4) heteroarilo no sustituido;
 - (5) -alquilo;
 - (6) -cicloalquilo,
 - (7) arilalquilo no sustituido;
 - (8) arilcicloalquilo no sustituido;
 - (9) heteroarilalquilo no sustituido;
 - (10) heteroarilcicloalquilo no sustituido;
 - (11) arilheterocicloalquilo no sustituido;
 - (12) arilo sustituido;
 - (13) heteroarilo sustituido;
 - (14) arilalquilo sustituido ;
 - (15) arilcicloalquilo sustituido;
 - (16) heteroarilalquilo sustituido;

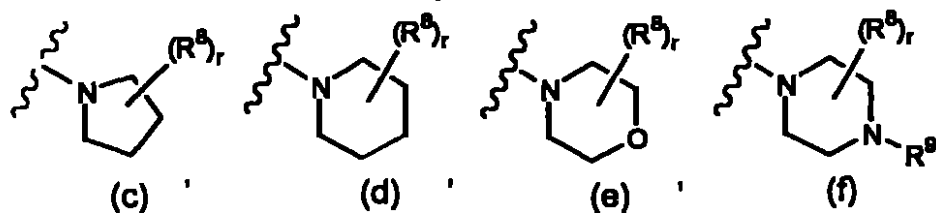
(17) heteroarilcicloalquilo sustituido ; y

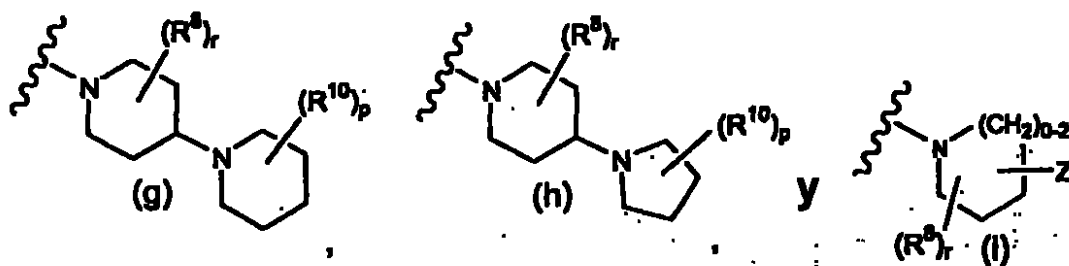
(18) arilheterocicloalquilo sustituido;

estando la parte arilo en dichos grupos sustituidos (12), (14), (15) y (18) de dicho grupo Y, y la parte heteroarilo en dichos grupos sustituidos (13), (16), y (17) de dicho grupo Y, sustituidos por uno o mas (por ejemplo, de 1 a 3) sustituyentes independientemente entre si seleccionados de entre el grupo consistente en:

- (a) halo;
- (b) $-\text{CF}_3$;
- (c) $-\text{OH}$;
- (d) $-\text{Oalquilo}$;
- (e) $-\text{OCF}_3$;
- (f) $-\text{CN}$;
- (g) $-\text{NH}_2$;
- (h) $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alquilo}$;
- (i) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;
- (j) $\text{alquileno}-\text{C}_1-\text{C}_8-\text{NR}^6\text{R}^7$;
- (k) $-\text{NR}^6\text{COalquilo}$;
- (l) $-\text{NR}^6\text{COarilo}$;
- (m) $-\text{NR}^6\text{COheteroarilo}$; y
- (n) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$;

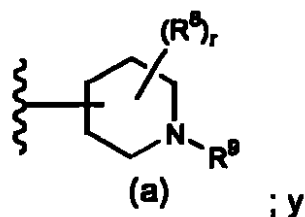
o, Y es seleccionado entre el grupo consistente en:



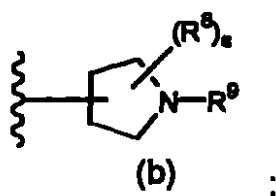


(H) R^6 y R^7 son independientemente entre si seleccionados de entre el grupo consistente en:

- (1) H ;
- (2) alquilo;
- (3) cicloalquilo;
- (4) arilalquilo;
- (5) heteroarilalquilo;
- (6)



(7)



(I) cada uno de los R^6 es independientemente de los demás seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) alquilo; y
- (2) alquilo sustituido por de 1 a 4 grupos hidroxil;

(J) cada uno de R^9 es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en:

- (1) H ;

- (2) alquilo;
- (3) alquilo sustituido por de 1 a 4 grupos hidroxí;
- (4) cicloalquilo;
- (5) cicloalquilo sustituido por de 1 a 4 grupos hidroxí;
- (6) arilalquilo;
- (7) heteroarilalquilo;
- (8) -C(O)Oalquilo;
- (9) alquilen-O-alquilen-OH (preferentemente, -alquilen-C₂-C₆-O-alquilen-C₁-C₆-OH, mas preferentemente -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OH);
- (10) arilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1-3) grupos R⁵; y
- (11) heteroarilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1-3) grupos R⁵;
- (12) heteroarilo no sustituido;
- (13) arilo no sustituido; y
- (14) -alquilen-C(O)Oalquilo (por ejemplo, -alquilen-C₁-C₆-C(O)O-alquilo C₁-C₆;

(K) cada uno de R¹⁰ es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en:

- (1) H; y
- (2) alquilo;
- (L) R¹¹ es seleccionado entre el grupo consistente en:
 - (1) arilo no sustituido;
 - (2) arilo sustituido;
 - (3) heteroarilo no sustituido,
 - (4) alquilo;
 - (5) cicloalquilo;
 - (6) arilalquilo no sustituido;
 - (7) arilcicloalquilo no sustituido,

- (8) heteroarilalquilo no sustituido;
- (9) heteroarilcicloalquilo no sustituido;
- (10) arilheterocicloalquilo no sustituido;
- (11) alcoxialquilo;
- (12) heteroarilo sustituido;
- (13) arilalquilo sustituido;
- (14) arilcicloalquilo sustituido;
- (15) heteroarilalquilo sustituido;
- (16) arilheterocicloalquilo sustituido;

estando la parte arilo en dichos grupos sustituidos (2), (13), (14) y (16) de dicho grupo R^{11} , y la parte heteroarilo en dicho grupos sustituidos (12) y (15) de dicho grupo R^{11} , sustituidos por uno o mas (por ejemplo, de 1 a 3) sustituyentes independientemente entre si seleccionados entre el grupo consistente en:

- (a) halo;
- (b) $-CF_3$;
- (c) $-OH$;
- (d) $-Oalquilo$;
- (e) $-OCF_3$;
- (f) $-CN$;
- (g) $-NH_2$;
- (h) $-CO_2alquilo$; $-C_1-C_6$;
- (i) $-CONR^6R^7$;
- (j) $-alquilen-C_1-C_6-NR^6R^7$;
- (k) $-NR^6COalquilo$;
- (l) $-NR^6COarilo$;
- (m) $-NR^6COheteroarilo$; y
- (n) $-NR^6CONR^6R^7$;

(M) m vale de 0 a 3, y n vale de 0 a 3, o vale de 0 a 3, de manera tal que $m+n+o$ es 1, 2, 3 ó 4;

(N) p vale de 0 a 4;

(O) r vale de 0 a 4;

(P) s vale de 0 a 3; y

(Q) Z es seleccionado entre el grupo consistente en:

(1) heterocicloalquilo no sustituido ;

(2) heterocicloalquilo no sustituido ;

(3) $-NH_2$;

(4) $-NH(\text{alquilo})$;

(5) $-N(\text{alquilo})_2$ en lo cual cada uno de los alquilo es igual o diferente

de los demás;

(6) $-NH(\text{cicloalquilo no sustituido})$;

(7) $-NH(\text{cicloalquilo sustituido})$;

(8) $-N(\text{alquilo})(\text{cicloalquilo no sustituido})$;

(9) $-N(\text{alquilo})(\text{cicloalquilo sustituido})$;

(10) $-NH(\text{aralquilo no sustituido})$;

(11) $-NH(\text{aralquilo sustituido})$;

(12) $-N(\text{alquilo})(\text{aralquilo})$;

(13) $-NH(\text{heterocicloalquilo no sustituido})$;

(14) $-NH(\text{heterocicloalquilo no sustituido})$;

(15) $-N(\text{alquilo})(\text{heterocicloalquilo no sustituido})$,

(16) $-N(\text{alquilo})(\text{heterocicloalquilo sustituido})$;

(17) $-NH(\text{heteroaralquilo no sustituido})$;

(18) $-NH(\text{heteroaralquilo sustituido})$;

(19) $-NH\text{-alquileo-(cicloalquilo no sustituido)}$;

(20) $-NH\text{-alquileo-(cicloalquilo sustituido)}$;

- (21) -N(alquilo)alquileo-(cicloalquilo no sustituido);
- (22) -N(alquilo)alquileo-(cicloalquilo sustituido);
- (23) -NHalquileo-(heterocicloalquilo no sustituido ;
- (24) -NHalquileo-(heterocicloalquilo sustituido);
- (25) -N(alquilo)alquileo-(heterocicloalquilo no sustituido ;
- (26) -N(alquilo)alquileo-(heterocicloalquilo sustituido);
- (27) heterocicloalquilo benzofusionado no sustituido (por ejemplo, las estructuras o y ab); y

(28) heterocicloalquilo benzofusionado sustituido;

en lo cual dicha parte heterocicloalquilo sustituido de los sustituyentes (2), (14), (16), (24), (26) y (27) del grupo Z, y dicha parte cicloalquilo sustituido de los sustituyentes (7), (9), (20) y (22) del grupo Z, y dicha parte arilo sustituido del sustituyente (11) del grupo Z, y dicha parte heteroarilo del sustituyente (18) del grupo Z, están sustituidos por de 1 a 3 grupos independientemente entre si seleccionados entre el grupo consistente en:

- (a) alquilo;
- (b) -OH;
- (c) -Oalquilo;
- (d) -O(CO)alquilo;
- (e) -O(CO)arilo;
- (f) -NH₂;
- (g) -NH(alquilo);
- (h) -N(alquilo)₂ siendo los alquilo, iguales o diferentes entre si entre si;
- (i) -NH(CO)alquilo;
- (j) -N(alquilo)(CO)alquilo;
- (k) -NH(CO)arilo;
- (l) -N(alquilo)(CO)arilo;

- (m) -COalquilo;
- (n) -COarilo;
- (o) -CONH₂;
- (p) -CONH(alquilo);
- (q) -CON(alquilo)₂ siendo los alquilo, iguales o diferentes entre si;
- (r) -COOalquilo;
- (s) -alquilen-C(O)Oalquilo (por ejemplo, -alquilen-C₁-C₃-C(O)Oalquilo C₁-C₆);
- (t) piperidinilo;
- (u) pirrolidinilo;
- (v) 1,1-etilendioxi;
- (w) arilo;
- (x) heteroarilo; y
- (y) -O-CH₂CH₂-O- estando ambos átomos de oxígeno ligados al mismo átomo de carbono, y con la condición que las partes arilo y heteroarilo de dicho grupo Z no están sustituidos por dicho grupo -O-CH₂CH₂-O-.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o mas compuestos de la Fórmula (I) (por lo general, un solo compuesto) y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee un método para inhibir la gamma secretasa, que comprende administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o mas compuestos (por lo general, un solo compuesto) de la Fórmula I a un paciente que necesite el tratamiento.

La presente invención también provee un método para tratar una o mas enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o mas compuestos (por lo

general, un solo compuesto) de la Fórmula I a un paciente que necesite el tratamiento.

La presente invención también provee un método para inhibir la deposición de la proteína amiloide (es decir, la proteína amiloide β) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir terapéuticamente efectiva) de uno o mas compuestos (por lo general, un solo compuesto) de la Fórmula I a un paciente que necesite el tratamiento.

La presente invención también provee un método para tratar la Enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o mas compuestos (por lo general, un solo compuesto) de la Fórmula I a un paciente que necesite el tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se los utiliza en la presente, los siguientes términos tienen los siguiente significados a menos que se afirme otra cosa:

AcOEt representa acetato de etilo;

AcOH representa ácido acético;

alcoxi: representa un grupo $-O$ alquilo, siendo alquilo como anteriormente definido;

alcoxialquilo representa un grupo alcoxi como anteriormente definido ligado a un grupo alquilo como anteriormente definido, estando dicho grupo alcoxialquilo ligado por la parte alquilo a una parte de una molécula (por ejemplo, la parte alquilo está ligada a una parte de un compuesto de la presente invención);

alquilo representa cadenas de átomos de carbono lineales o ramificada, y contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, estando dicho grupo opcionalmente sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes independientemente entre si seleccionados de

entre el grupo consistente en: (1) halo; (2) $-OH$; (3) $-O(\text{alquilo})$, preferentemente $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y mas preferentemente $-OCH_3$; (4) $-NH_2$; (5) $-NH(\text{alquilo})$, preferentemente $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y mas preferentemente $-NHCH_3$; (6) $-N(\text{alquilo})_2$ siendo cada uno de los grupos alquilo independientemente entre si seleccionado, preferentemente $-N((C_1-C_6)\text{alquilo})_2$ estando cada uno de los grupos alquilo independientemente entre si seleccionado, y mas preferentemente $-N(CH_3)_2$; y (7) $-S(\text{alquilo})$, preferentemente $-S((\text{alquilo } C_1-C_6))$, y mas preferentemente $-SCH_3$;

alquileno; representa un grupo $-(CH_2)_q-$ en el cual q es de 1 a 20, por lo general de 1 a 6 y mas usualmente de 1 a 4, opcionalmente uno o mas (por ejemplo de 1 a 3, o de 1 a 2) átomos de hidrógeno en dicho grupo alquileno pueden ser sustituidos por el mismo grupo alquilo, o uno diferente (preferiblemente alquilo C_1-C_6 , mas preferentemente alquilo C_1-C_3 , mas preferentemente aún alquilo C_1-C_2 , de manera tal que la cantidad total de átomos de carbono en el grupo alquileno completo es de 2 a 20, y también dicho grupo alquileno puede ser opcionalmente sustituido con uno o mas (por ejemplo, de 1 a 3) sustituyentes independientemente entre si seleccionados de entre el grupo consistente en: (1) halo; (2) $-OH$; (3) $-O(\text{alquilo})$, preferentemente $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y mas preferentemente $-OCH_3$; (4) $-NH_2$; (5) $-NH(\text{alquilo})$, preferentemente $-NH((\text{alquilo } C_1-C_6))$, y mas preferentemente $-NHCH_3$; (6) $-N(\text{alquilo})_2$ estando cada grupo alquilo independientemente entre si seleccionado, preferentemente $-N((\text{alquilo } C_1-C_6))_2$ estando cada uno de los grupos alquilo independientemente entre si seleccionado, y mas preferentemente $-N(CH_3)_2$; y (7) $-S(\text{alquilo})$, preferentemente $-S(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y mas preferentemente $-SCH_3$;

ar: representa arilo definido mas adelante;

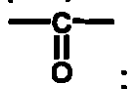
aralquilo (arilalquilo): representa un grupo arilo, tal como se define mas adelante, ligado a un grupo alquilo, como anteriormente definido, estando dicho

grupo aralquilo ligado por la parte alquilo a una parte de una molécula (por ejemplo, la parte alquilo está ligada a una parte de un compuesto de la presente invención);

arilo. representa un grupo carbocíclico que comprende de 6 a 15 átomos de carbono y que tiene por lo menos un anillo aromático (por ejemplo, fenilo, naftilo, fenantrilo, tetrahidronaftilo ó indanilo, y preferentemente fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo e indanilo), estando la totalidad de los átomos de carbono sustituibles disponibles del grupo carbocíclico destinados como posibles puntos de fijación del grupo arilo; estando dicho grupo carbocíclico opcionalmente sustituido por uno o mas (por ejemplo, de 1 a 3) sustituyente independientemente entre si seleccionados entre el grupo consistente en: (1) halo; (2) alquilo (preferentemente alquilo C₁-C₆; (3) -OCF₃; (4) hidroxí; (5) alcoxi (preferentemente -alcoxi C₁-C₆); (6) -CN; (7) -CF₃; (8) amino (-NH₂); (9) alquilamino; (10) dialquilamino (en lo cual cada uno de los grupos alquilo es independientemente entre si seleccionado), (11) arilo (preferentemente fenilo (con la condición que si este grupo arilo es opcionalmente sustituido por uno o mas grupos arilo, estos últimos grupos arilo no están a su vez sustituidos por grupo arilo); (12) aralcoxi (con la condición que si la parte arilo de dicho grupo aralcoxi (i.e., arilalcoxi) está opcionalmente por uno o mas grupos arilo estos últimos grupos arilo no están a su vez sustituidos por grupos arilo); (13) ariloxi (preferentemente fenoxi) (con la condición que si la parte arilo de dicho grupo ariloxi está opcionalmente por uno o mas grupos arilo estos últimos grupos arilo no están a su vez sustituidos por grupos arilo); (14) -S(O)_a-arilo, teniendo a un valor de 0-2, ((con la condición que si la parte arilo de dicho grupo -S(O)_a- está opcionalmente por uno o mas grupos arilo estos últimos grupos arilo no están a su vez sustituidos por grupos arilo); (15) -COOR¹⁵, en lo cual dicho R¹⁵ representa H, alquilo, arilo (con la condición que si dicha parte arilo está opcionalmente por uno o mas grupos que contienen arilo

estos últimos grupos que contienen arilo no están a su vez sustituidos por grupos que contienen arilo); ó aralquilo (por ejemplo, bencilo) (con la condición que si dicha parte arilo de dicho grupo aralquilo está opcionalmente por uno o mas grupos que contienen arilo estos últimos grupos que contienen arilo no están a su vez sustituidos por grupos que contienen arilo); y (16) $-\text{NO}_2$; preferentemente, dichos sustituyentes opcionales son independientemente entre si seleccionados de entre el grupo consistente en: (1) halo; (2) $-\text{CF}_3$; (3) alquilo, preferentemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$; (4) alcoxi, preferentemente alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$; (5) $-\text{OCF}_3$, (6) $-\text{NH}_2$, y (7) $-\text{CN}$;

(CO) ó C(O): representa el grupo



cicloalquilo: representa un grupo alquilo cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, y preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes independientemente entre si seleccionados de entre el grupo consistente en: (1) halo; (2) $-\text{OH}$; (3) $-\text{O}(\text{alquilo})$, preferentemente $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y mas preferentemente $-\text{OCH}_3$; (4) $-\text{NH}_2$; (5) $-\text{NH}(\text{alquilo})$, preferentemente $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y mas preferentemente $-\text{NHCH}_3$; (6) $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ estando cada uno de los grupos alquilo preferentemente seleccionado, preferentemente $-\text{N}((\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)_2$ estando cada uno de los grupos alquilo preferentemente es independientemente entre si seleccionado, y mas preferentemente $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y (7) $-\text{S}(\text{alquilo})$, preferentemente $-\text{S}((\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y mas preferentemente $-\text{SCH}_3$;

DCM representa: diclorometano;

DEAD representa: dietilazodicarboxilato;

DMF: representa dimetilformamida;

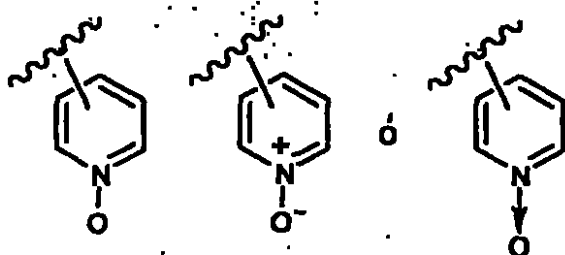
EDCI representa: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Et_2O representa: éter dietílico;

EtOAc representa: acetato de etilo;

halo representa: fluor, cloro, bromo e iodo;

heteroarilo representa un grupo monocíclico, bicíclico ó tricíclico que comprende por lo menos un heteroátomo (por ejemplo, 1, 2 ó 3) independientemente entre si seleccionado entre O, S ó N; dicho heteroátomo interrumpe una estructura de anillo carbocíclico y tiene una cantidad suficiente de electrones pi deslocalizados para proveer un carácter aromático; los grupos aromáticos heterocíclicos con tienen preferentemente de 2 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, triazolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzopirano, benzotienilo, tiazolilo, indolilo, naftiridinilo, piridilo (por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo) ó piridil N-óxido (por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridil N-óxido), pudiendo piridil N-óxido ser representado como sigue:



estando la totalidad de los átomos de carbono y heteroátomos sustituibles disponibles del grupo cíclico destinados como posibles puntos de fijación del grupo heteroarilo; estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos independientemente entre si seleccionados entre el grupo consistente en: (1) halo; (2) alquilo (preferentemente alquilo C₁-C₆); (3) arilo; (4) aralquilo; (5) hidroxilo; (6) alcoxi (preferentemente alcoxi C₁-C₆); (7) fenoxi, (8) -NO₂; (9) -CF₃; (10) -OCF₃; (11) -CN; (12) amino (-NH₂); (13) alquilamino, (14) dialquilamino, siendo cada grupo alquilo, independientemente seleccionado; (15) -COOR¹⁵ (siendo R¹⁵ como anteriormente definido); y heteroarilo (con la condición que si este grupo heteroarilo, anteriormente definido, está opcionalmente sustituido por uno o mas grupos heteroarilo estos últimos grupos heteroarilo no estén a su vez sustituidos por grupos heteroarilo); preferentemente dichos sustituyentes opcionales sean seleccionados de entre el

grupo consistente en: (1) halo; (2) $-\text{CF}_3$; (3) alquilo, mas preferentemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; (4) alcoxi, mas preferentemente alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; (5) $-\text{OCF}_3$; (6) $-\text{NH}_2$; y (7) $-\text{CN}$;

heteroaralquilo (heteroarilalquilo): representa un grupo heteroarilo, como anteriormente definido, ligado a un grupo alquilo, estando dicho grupo heteroaralquilo ligado por la parte alquilo a una parte de una molécula (por ejemplo, la parte alquilo está ligada a una parte de un compuesto de la presente invención);

heterocicloalquilo: representa un anillo cicloalquilo como anteriormente definido, que tiene uno o mas (por ejemplo, 1, 2 ó 3) heteroátomos independientemente seleccionados entre: O, S, ó $-\text{NR}^{16}$, siendo R^{16} seleccionado entre: H, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo (por ejemplo, ar(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), ó heteroaralquilo (por ejemplo, heteroar(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), preferentemente los anillos heterocicloalquilo son piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y pirrolidinilo;

MeOH representa: metanol;

OTBDMS representa: t-butildimetilsililoxi (ó t-butildimetilsilil eter);

OTBDPS representa: t-butildifenilsililoxi (ó t-butildifenilsilil eter);

Ph representa: fenilo;

HOBT representa: 1-hidroxibenzotriazol;

TBAF representa: fluoruro de tetrabutylamonio;

TBDMSCl representa: cloruro de t-butildimetilsililo

TBDPSCI: representa cloruro de t-butildifenilsililo;

TFA: representa ácido trifluoracético;

THF: representa tetrahidrofurano; y

TMS representa: trimetilsilano.

Refiriéndonos a la cantidad de partes (por ejemplo, los sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se define otra cosa, las expresiones "uno o mas", y "por lo menos uno" significan que puede haber tantas

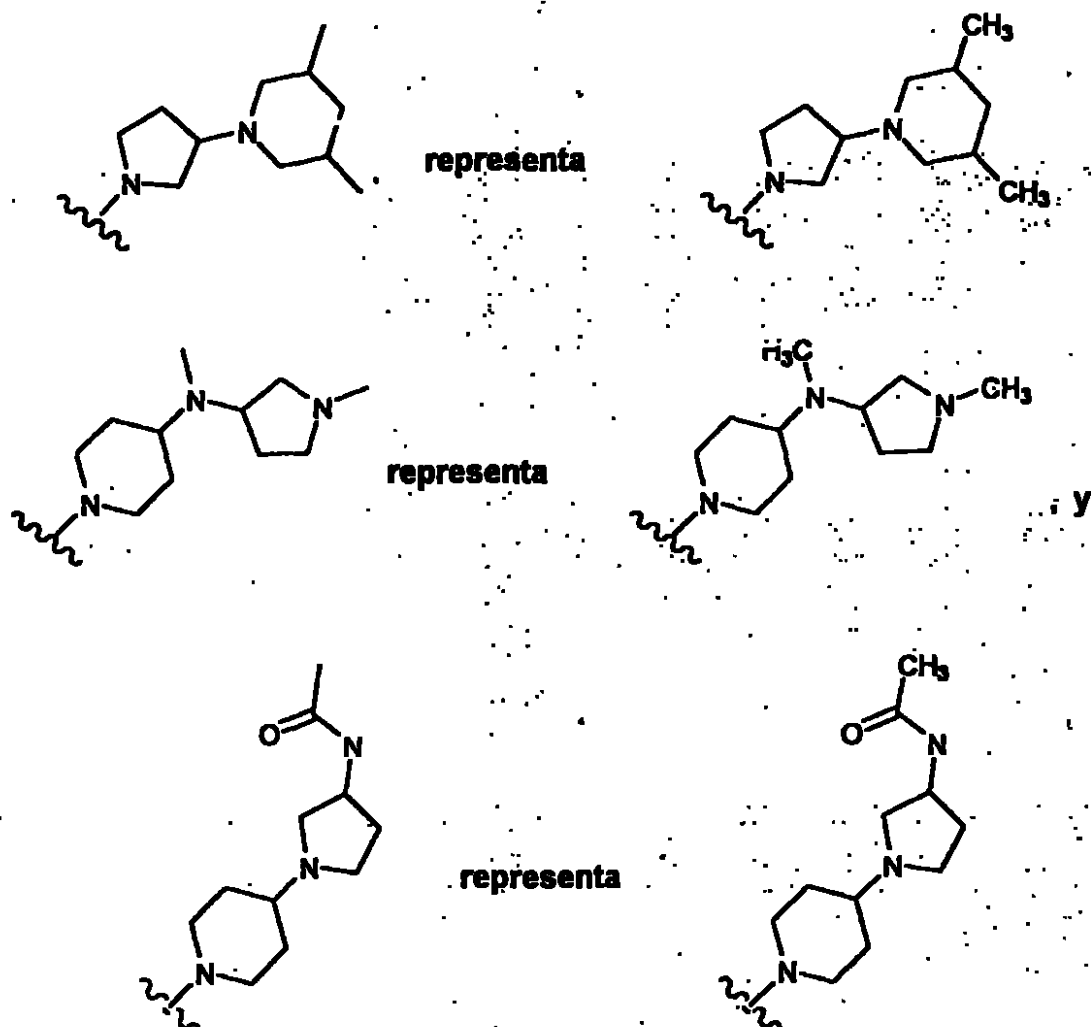
partes como sea químicamente posible, y la determinación de la cantidad máxima de dichas partes se halla perfectamente dentro del conocimiento de las personas con pericia en el arte. Por ejemplo, "uno o mas" o "por lo menos uno" puede significar de 1 a 6 partes, y por lo general de 1 a 4 partes, y usualmente de 1 a 3 partes.

Las expresiones "cantidad efectiva", o "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se la utiliza en los métodos, composiciones farmacéuticas, reivindicaciones y en cualquier otra parte de la presente invención, se refieren a una cantidad terapéuticamente efectiva para lograr el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

Las personas con pericia en el arte comprenderán que la expresión "enfermedad neurodegenerativa" tiene su significado comúnmente utilizado en la medicina y que describe las enfermedades y condiciones resultantes de la función anormal de las neuronas, e incluyen la muerte neuronal y la liberación anormal de neurotransmisores o de sustancias neurotóxicas. En este caso también se incluye la totalidad de las enfermedades resultantes de niveles anormales de la proteína β amiloide. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen a título no limitativo, la Enfermedad de Alzheimer, la demencia relacionada con la edad, amiloidosis cerebral o sistémica, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, y el Síndrome de Down.

Las líneas trazadas en los sistemas de anillos indican que el enlace indicado puede ser fijado a cualquiera de los átomos de carbono de anillo sustituibles.

Tal como es bien sabido en el arte, un enlace trazado desde un átomo en particular en el cual no se describe una parte en el extremo terminal del enlace, indica un enlace grupo metilo que se liga al átomo. Por ejemplo:



Determinados compuestos de la Invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros). La invención abarca la totalidad de dichos isómeros, tanto en su forma pura como en forma de mezcla, lo cual incluye las mezclas racémicas). También se incluyen las formas de enol.

Los compuestos de la Invención pueden ser administrados en forma de mezclas racémicas o en forma de compuestos enantioméricamente puros.

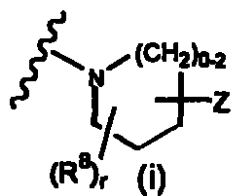
Determinados compuestos serán de naturaleza ácida, por ejemplo aquellos compuestos que poseen un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. Estos compuestos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata.

También se incluyen las sales formadas con las aminas farmacéuticamente aceptables tales como el amoniaco, las alquil aminas, hidroxialquilaminas, N-metil glucamina y similares.

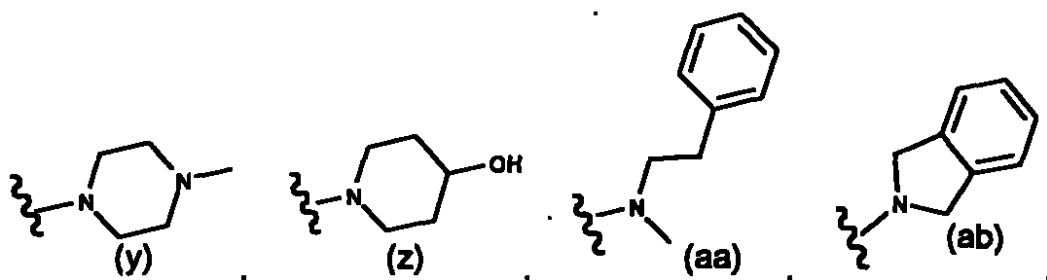
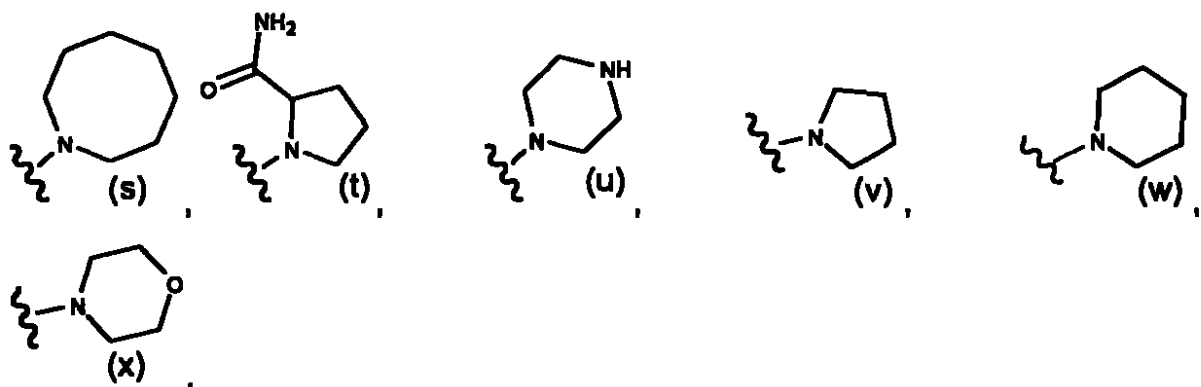
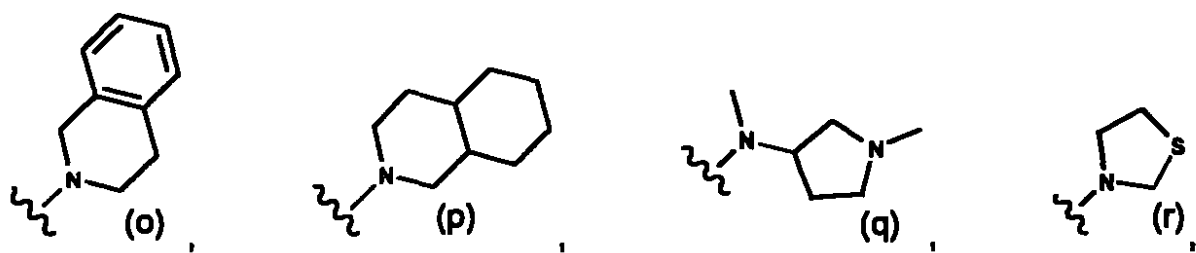
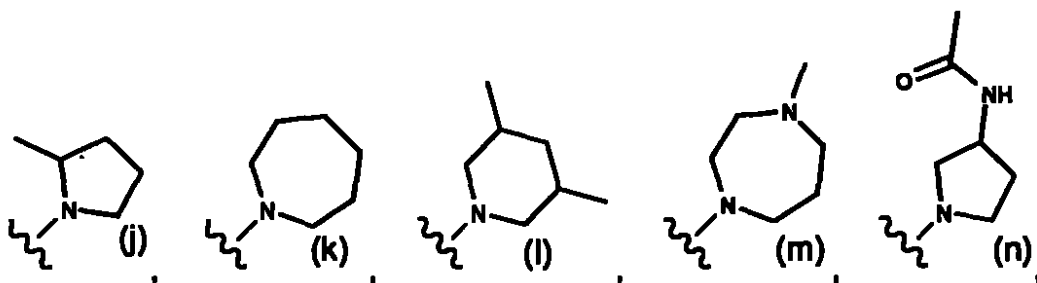
Determinados compuestos básicos también forman sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales por adición de ácido. Por ejemplo, los átomos de nitrógeno-pirido pueden formar sales con ácidos fuertes, mientras que los compuestos que tienen sustituyentes básicos tales como grupos amino también forman sales con ácidos mas débiles. Los ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales incluyen el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico, y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por las personas con pericia en el arte. Las sales son preparadas poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre pueden ser regeneradas tratando la sal con una adecuada solución acuosa diluida tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, amoniaco y bicarbonato de sodio, diluidos. Las formas de bases libres difieren un tanto de sus respectivas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como su solubilidad en los solventes polares, pero a los efectos de la presente invención las sales de ácidos y bases son por lo demas equivalentes a sus respectivos formas de base libres.

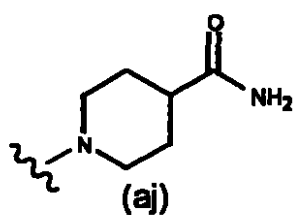
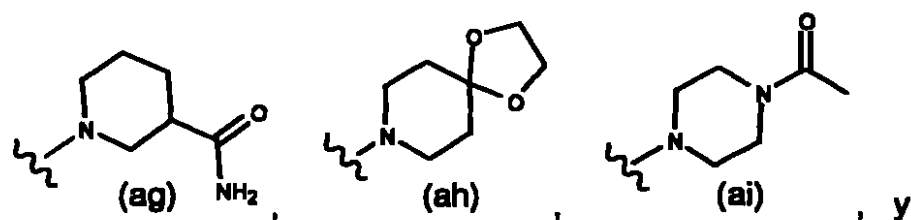
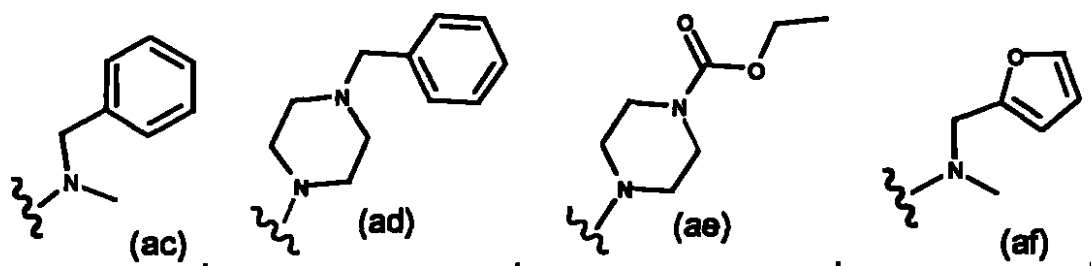
Todas estas sales de ácidos y de bases están destinados a ser sales farmacéuticamente aceptables dentro de los alcances de la Invención, y a los efectos de la Invención se considera que la totalidad de las sales de ácidos y de bases son equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes.

Refiriéndonos a la Fórmula I; los ejemplos de Z en la parte

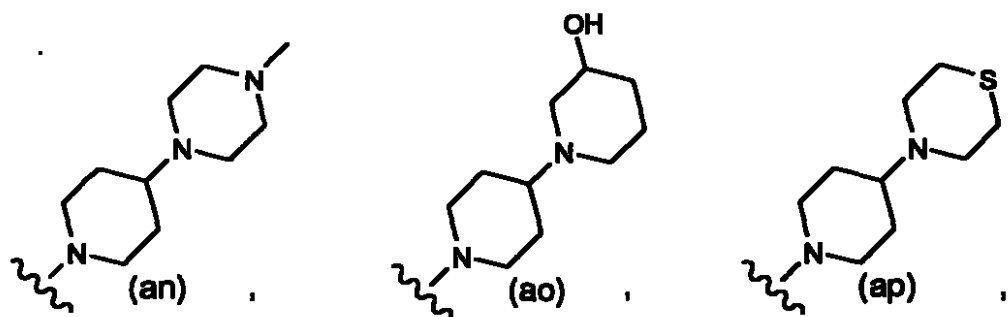
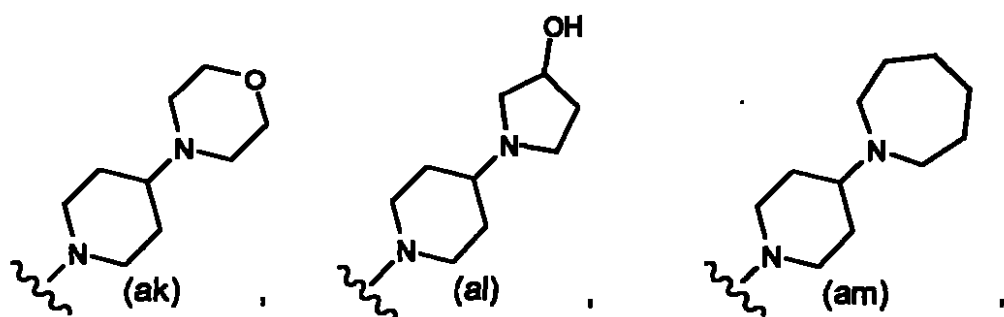


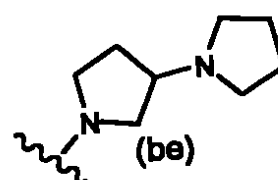
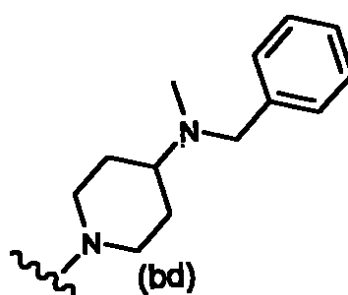
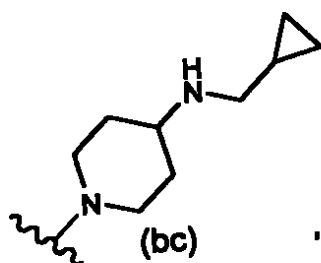
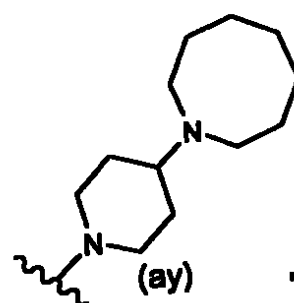
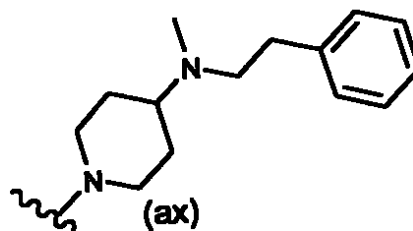
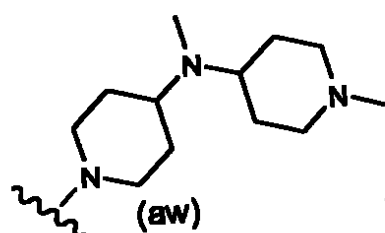
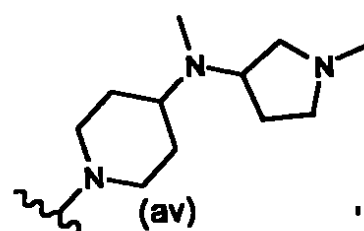
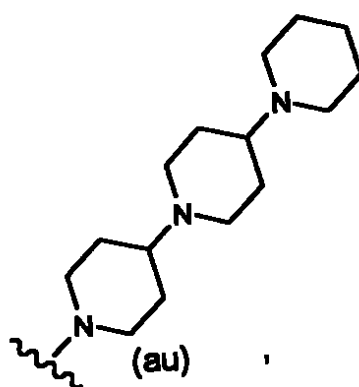
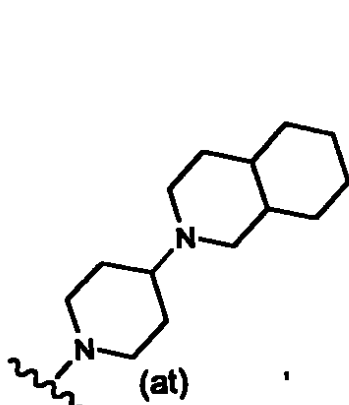
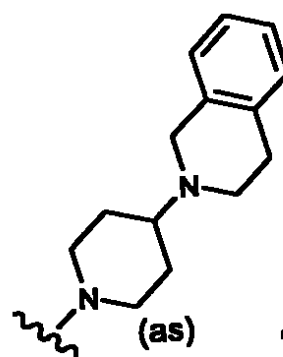
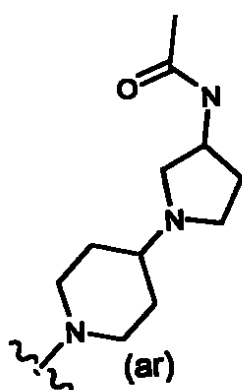
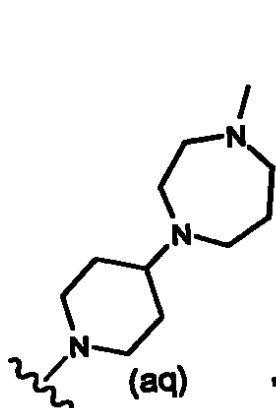
incluyen, pero no se limitan a:

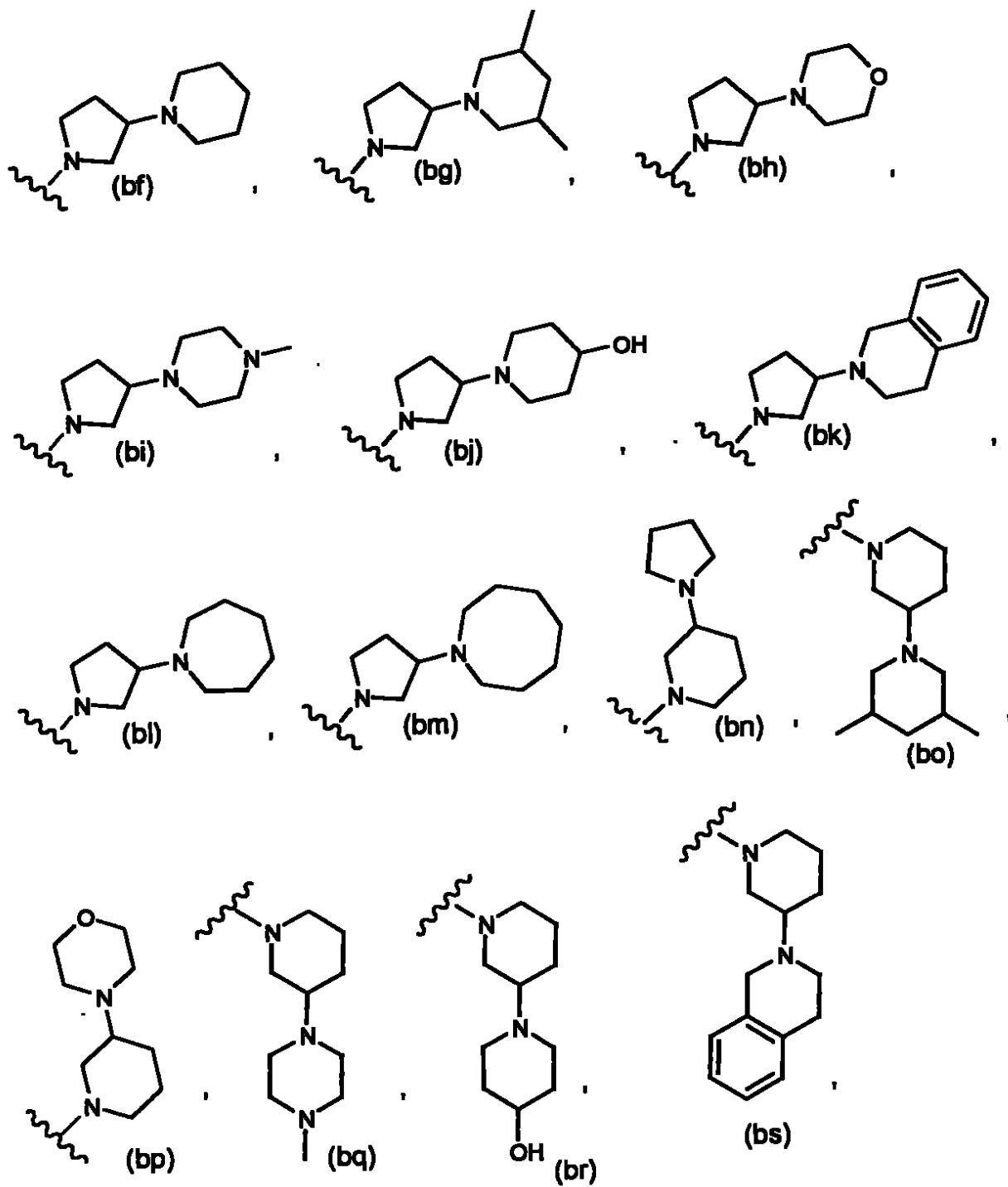


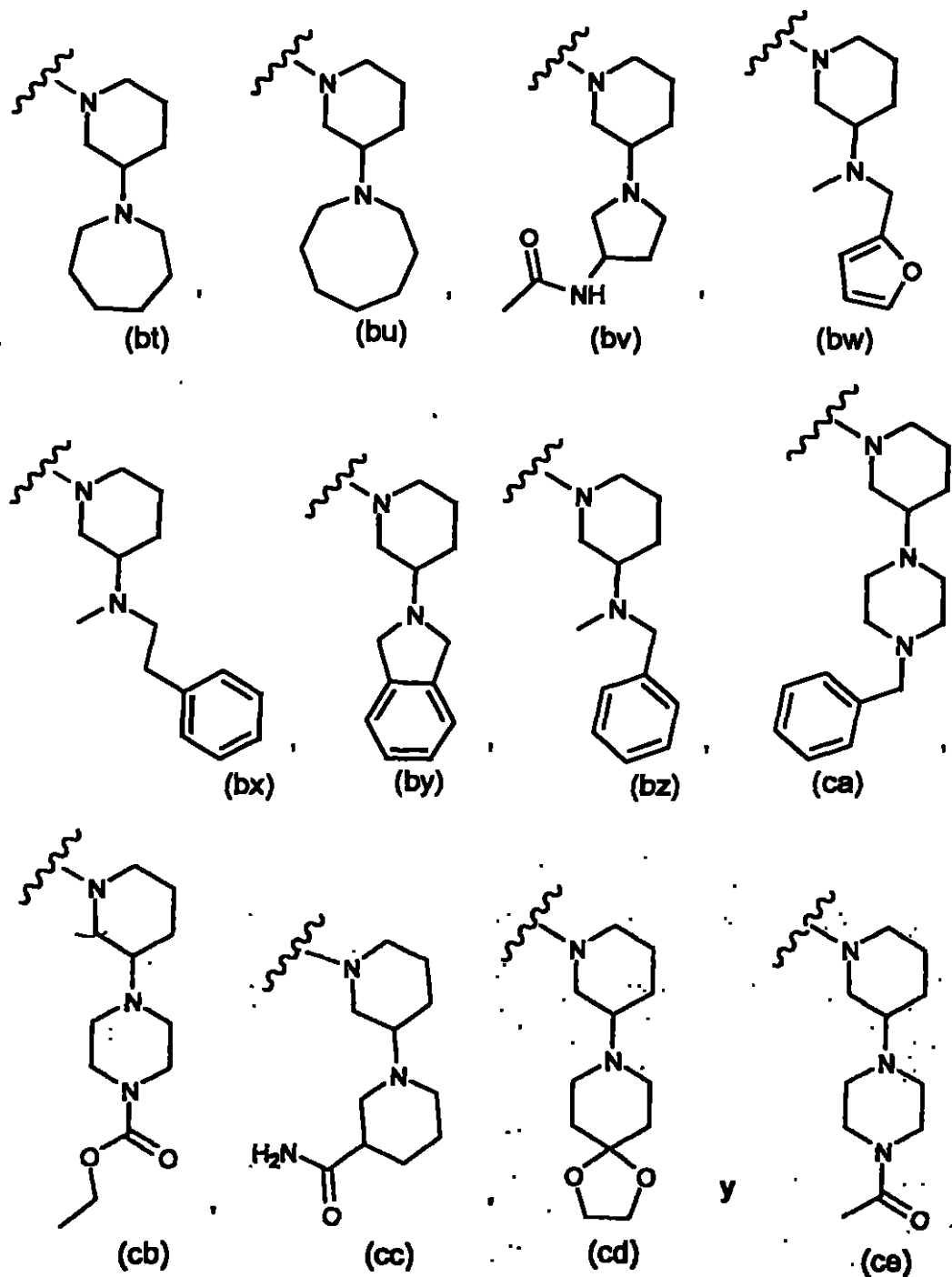


Refiriéndonos a la Fórmula I, los ejemplos del grupo Y en $-X-C(O)-Y-$ ó $-X-CO-Y-$ incluyen, pero no se limitan a:









Es preferible que R^1 sea arilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1-3) grupos R^5 , mas preferentemente fenilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1-3) grupos R^5 , y mas preferentemente aun fenilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1-3) átomos halo, y mucho mas preferentemente aun fenilo sustituido por

un átomo de halógeno, mas preferentemente aun fenilo sustituido por cloro (por ejemplo, p-clorofenilo).

Es preferible que n valga 0 ó 1, que o valga 0 ó 1, y que m valga 1, 2 ó 3, de manera tal que $m+n+o = 3$, y mas preferentemente n y o son independientemente 0 y m vale 3.

Es preferible que p valga 0 ó 1, y mas preferentemente igual a 0.

Es preferible que r valga 0 ó 1, y mas preferentemente 1.

Es preferible que s valga 0.

Es preferible que R^2 sea $-XC(O)Y$, $-(C_1-C_6)\text{alquileno}-XC(O)Y$, $-\text{CH}(\text{alquilo } C_1-C_2)-X-C(O)-Y$ (por ejemplo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-X-C(O)-Y$), ó $-\text{C}(\text{alquilo } C_1-C_2)_2-X-C(O)-Y$ siendo cada alquilo iguales o diferentes a los demás, $-\text{cicloalquileno}-C_2-C_6-XC(O)Y$, mas preferentemente $\text{alquileno}-C_1-C_6-X(\text{CO})Y$ ó $\text{cicloalquileno}-C_2-C_6-XC(O)Y$, mas preferentemente $-\text{alquileno}-C_1-C_6-X(\text{CO})Y$ ó $-\text{cicloalquileno}-C_2-C_6-XC(O)Y$ en lo cual X es $-\text{O}-$ ó $-\text{NH}-$, mas preferentemente aun, $-\text{alquileno}-C_1-C_6-X(\text{CO})Y$ ó $-\text{cicloalquileno}-C_2-C_6-XC(O)Y$ en lo cual X es $-\text{O}-$, mas preferentemente

aun, $-\text{CH}_2-X-C(O)-Y$ ó , mas preferentemente, $-\text{CH}_2-X-C(O)-Y$ ó

 en lo cual X es $-\text{O}-$ ó $-\text{NH}-$, y mas preferentemente aun $-\text{CH}_2-X-$

$\text{C(O)}-Y$ ó  en lo cual X es $-\text{O}-$

Preferentemente, R^3 es H.

Preferentemente, R^8 es H ó alquilo C_1-C_6 , y mas preferentemente H ó metilo.

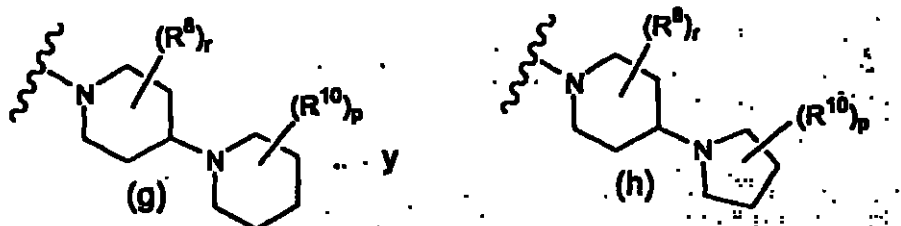
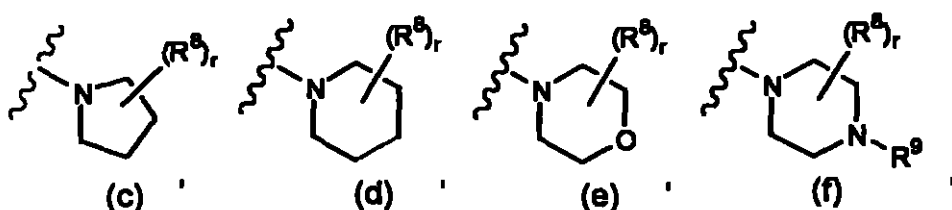
Preferentemente, R^9 es H, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), alquilo C_1-C_6 sustituido por de 1 a 4 grupos $-\text{OH}$ (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$), alquilo $C_1-C_6-\text{O}-$ alquilo $C_1-C_6-\text{OH}$ (por ejemplo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo), cicloalquilo C_3-C_6 , ó heteroarilo, y mas preferentemente H, metilo, ciclohexilo, 2-piridilo, 2-hidroxietilo ó 2-(2-hidroxietoxi)etilo;

Preferentemente, R^{10} es H ó alquilo C_1-C_6 , mas preferentemente H ó metilo, mas preferentemente H.

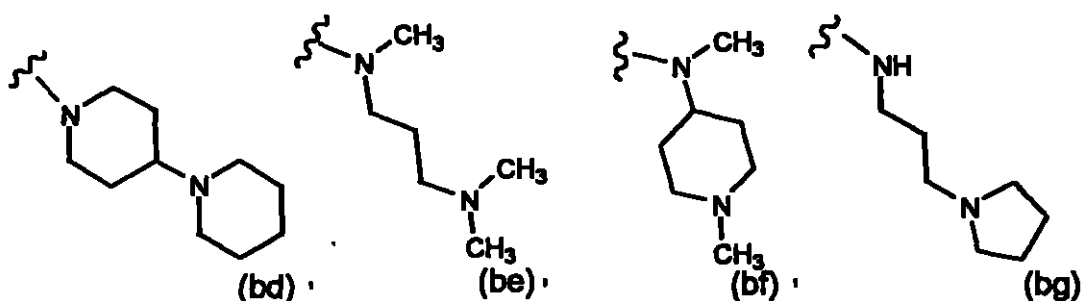
Preferentemente, R^{11} es seleccionado entre el grupo consistente en: alquilo C_1-C_6 (mas preferentemente metilo ó etilo), -cicloalquilo C_3-C_6 (mas preferentemente ciclopropilo), arilo (mas preferentemente fenilo), aril alquilo C_1-C_6 (mas preferentemente bencilo ó $-(CH_2)_2$ fenilo) y -alcoxialquilo C_1-C_6 (mas preferentemente $-CH_2OCH_3$).

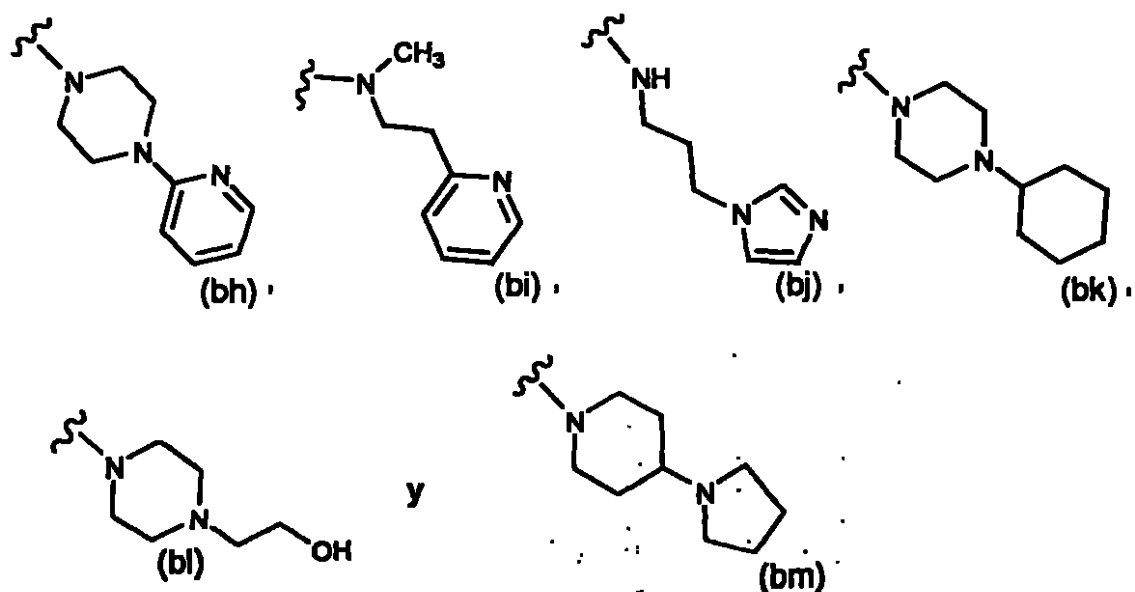
Preferentemente, X es $-NH-$ ó $-O-$, y mas preferentemente $-O-$.

Preferentemente, Y es $-NR^8R^7$, ó Y es seleccionado entre el grupo consistente en:

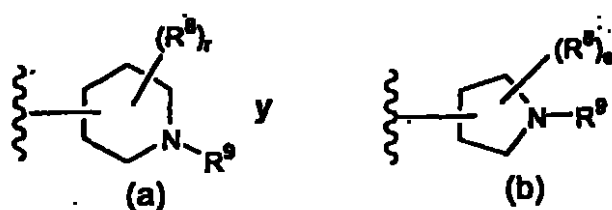


Es mas preferible que Y sea seleccionado entre el grupo consistente en:

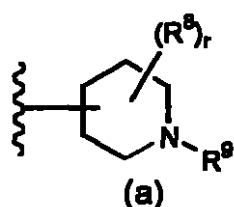




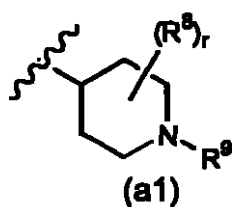
Es preferible que R^6 y R^7 sean independientemente seleccionados entre el grupo consistente en: H, metilo, etilo, -cicloalquilo C_3-C_6 , -aril alquilo C_1-C_6 , 4-piridilmetilo,



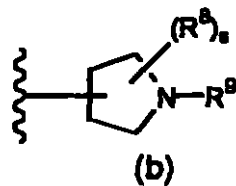
Es preferible que



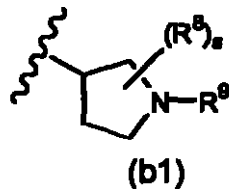
sea un grupo de la Fórmula :



Es preferible que



sea un grupo de la Fórmula:



Por lo tanto, en una forma de realización de la Invención:

R^1 es arilo sustituido por uno o mas grupos R^5 , preferentemente fenilo sustituido por uno o mas grupos R^5 , y mas preferentemente fenilo sustituido por uno o mas átomos de halógeno, y mas preferentemente fenilo sustituido por un átomo de halógeno, y mas preferentemente aun fenilo sustituido por cloro (por ejemplo, p-clorofenilo);

n y o valen 0 ó 1, y m vale 1, 2 ó 3, de manera tal que $m+n+o$ es 3, y preferentemente n y o valen 0 y m vale 3;

p vale 0 ó 1, y preferentemente 0;

r vale 0 ó 1, y preferentemente 1;

s vale 0;

R^2 es $-XC(O)Y$, $-alquileo-C_1-C_6-XC(O)Y$, $cicloalquileo-C_2-C_6-XC(O)Y$ - $CH(alquilo C_1-C_2)-X-C(O)-Y$ (por ejemplo, $-CH(CH_3)-X-C(O)-Y$), ó $-C(alquilo C_1-C_2)_2-X-C(O)-Y$ en lo cual cada uno de los alquilo es igual a o diferente de los demás, preferentemente $-alquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$, ó $-cicloalquileo-C_2-C_6-X(CO)$, mas preferentemente $alquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$ ó $-cicloalquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$, en lo cual X es $-O-$ ó $-NH-$, mas preferentemente $-alquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$ ó $-cicloalquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$, en lo cual X es $-O-$, mas preferentemente $-CH_2-X-$



en lo cual X es -O- ó -NH-, y mas preferentemente aun, -CH₂-X-C(O)-Y ó



, en lo cual X es -O-;

R³ es H;

R⁶ es H ó -alquilo C₁-C₆, y preferentemente H ó metilo;

R⁹ es H, alquilo C₁-C₆, (por ejemplo, metilo), alquilo C₁-C₆ sustituido por de 1 a 4 grupos -OH (por ejemplo, -(CH₂)₂OH), -alquil-C₁-C₆-O-alquil-C₁-C₆-OH (por ejemplo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo), cicloalquilo C₃-C₆, ó heteroarilo, y preferentemente H, metil, ciclohexilo, 2-piridilo, 2-hidroxietilo ó 2-(2-hidroxietoxi)etilo;

R¹⁰ es H ó alquilo C₁-C₆, preferentemente H ó metilo, y mas preferentemente H; y

R¹¹ es seleccionado entre el grupo consistente en: alquilo C₁-C₆ (mas preferentemente metilo ó etilo), cicloalquilo C₃-C₆ (mas preferentemente ciclopropilo), arilo (mas preferentemente fenilo), aril alquilo C₁-C₆ (mas preferentemente bencilo ó -(CH₂)₂fenilo) y -alcoxialquilo C₁-C₆, mas preferentemente -CH₂OCH₃); y

Los sustituyentes restantes son como se define para la Fórmula I.

En otra forma de realización de la Invención:

R¹ es arilo sustituido por uno o mas grupos R⁵, preferentemente fenilo sustituido por uno o mas grupos R⁵, y mas preferentemente fenilo sustituido por uno o mas átomos de halógeno, y mas preferentemente fenilo sustituido por un átomo de halógeno, y mas preferentemente aun, fenilo sustituido por cloro (por ejemplo, p-clorofenilo);

n y o valen 0 ó 1, y m vale 1, 2 ó 3, de manera tal que m+n+o son 3, y preferentemente n y o valen 0 y m vale 3;

p vale 0 ó 1, y preferentemente 0;

r vale 0 ó 1, y preferentemente 1;

s vale 0;

R^2 es $-XC(O)Y$, $-alquileo-C_1-C_6-XC(O)Y$, $cicloalquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$, $-CH(alquilo C_1-C_2)-X-C(O)-Y$ (por ejemplo, $-CH(CH_3)-X-C(O)-Y$), ó $-C(alquilo C_1-C_2)_2-X-C(O)-Y$ en lo cual cada uno de los alquilo es igual a o diferentes a los demás, preferentemente $-alquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$ ó $-cicloalquileo-C_1-C_6-X(CO)$,

y mas preferentemente $-CH_2-X-C(O)-Y$ ó  ;

R^3 es H;

R^8 es H ó $-alquilo C_1-C_6$, y preferentemente H ó metilo;

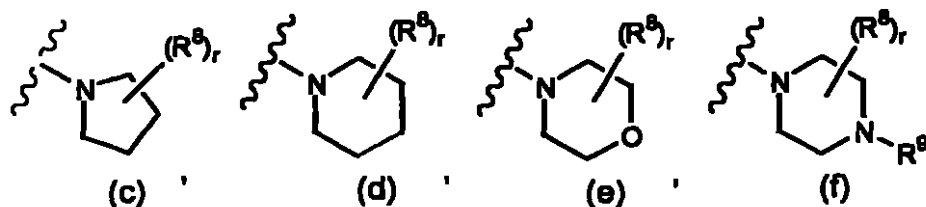
R^9 es H, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), $-alquilo C_1-C_6$ sustituido por de 1 a 4 grupos $-OH$ (por ejemplo, $-(CH_2)_2OH$), $-alquil-C_1-C_6-O-alquil-C_1-C_6-OH$ (por ejemplo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo), $cicloalquilo C_3-C_8$, ó heteroarilo, y preferentemente H, metilo, ciclohexilo, 2-piridilo, 2-hidroxietil ó 2-(2-hidroxietoxi)etilo;

R^{10} es H ó alquilo C_1-C_6 , preferentemente H ó metilo, y mas preferentemente H;

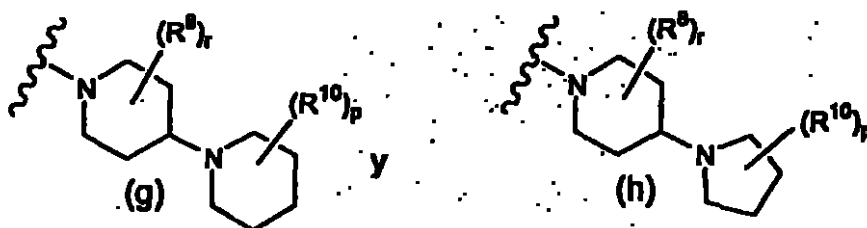
X es $-O-$;

Y es $-NR^6R^7$; ó

Y es seleccionado entre el grupo consistente en:



y



R^{11} es seleccionado entre el grupo consistente en: alquilo C_1-C_6 (mas preferentemente metilo ó etilo), -cicloalquilo C_3-C_6 (mas preferentemente ciclopropil) arilo (mas preferentemente fenilo), aril alquilo C_1-C_6 (mas preferentemente bencilo ó $-(CH_2)_2$ fenilo) y -alcoxialquilo C_1-C_6 (mas preferentemente $-CH_2OCH_3$); y

Los sustituyentes restantes son como definidos para la Fórmula I.

En otra forma de realización de esta invención:

R^1 es arilo sustituido por uno o mas grupos R^5 , preferentemente fenilo sustituido por uno o mas grupos R^5 , y mas preferentemente fenilo sustituido por uno o mas átomos de halógeno, y mas preferentemente fenilo sustituido por un átomo de halógeno, y mas preferentemente aun fenilo sustituido por cloro (por ejemplo, p-clorofenilo);

n vale 0 ó 1, o vale 0 ó 1, y m vale 1, 2 ó 3, de manera tal que $m+n+o$ es 3, y preferentemente n vale 0, o vale 0, y m vale 3;

p vale 0 ó 1, y preferentemente 0;

r vale 0 ó 1, y preferentemente 1;

s vale 0;

R^2 es $-XC(O)Y$, -alquileno- $C_1-C_6-XC(O)Y$, $-CH(\text{alquilo } C_1-C_2)-X-C(O)-Y$ (por ejemplo, $-CH(CH_3)-X-C(O)-Y$), ó $-C(\text{alquilo } C_1-C_2)_2-X-C(O)-Y$ en lo cual cada uno de los alquilo es igual a o diferentes a los demás, preferentemente -alquileno- $C_1-C_6-XC(O)Y$, y mas preferentemente $-CH_2-X-C(O)-Y$ ó cicloalquileno- $C_2-C_6-X-C(O)-Y$;

R^3 es H;

R^6 es H ó -alquilo C_1-C_6 , y preferentemente H ó metilo;

R^9 es H, -alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), -alquilo C_1-C_6 sustituido por de 1 a 4 grupos $-OH$ (por ejemplo, $-(CH_2)_2OH$), -alquil- C_1-C_6-O -alquil- C_1-C_6-OH (por ejemplo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo), cicloalquilo C_3-C_6 , ó heteroarilo, y mas

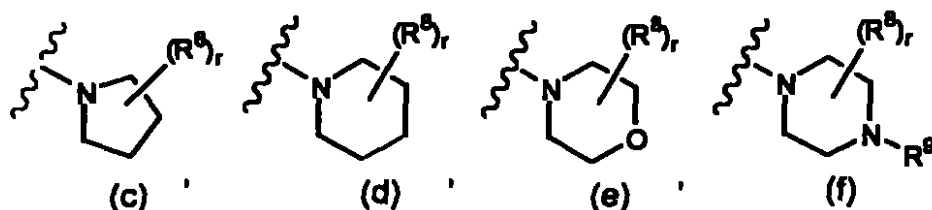
preferentemente H, metilo, ciclohexilo, 2-piridilo, 2-hidroxietilo ó 2-(2-hidroxietoxi)etilo;

R^{10} es H ó alquilo C_1-C_6 , preferentemente H ó metilo, y mas preferentemente H;

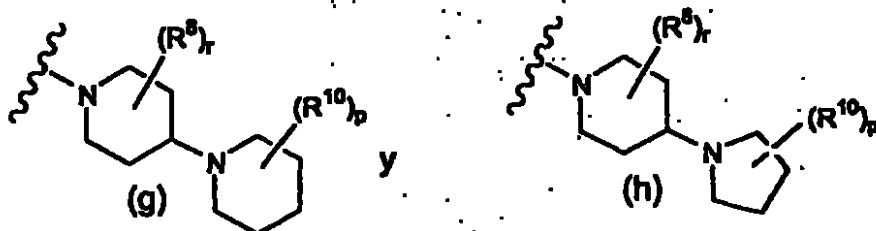
X es $-O-$;

Y es $-NR^6R^7$; ó

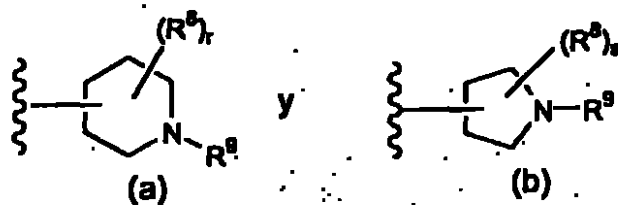
Y es seleccionado entre el grupo consistente en:



y



R^6 y R^7 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en: H, metilo, etilo, -cicloalquilo C_3-C_6 , -arilalquilo C_1-C_6 , 4-piridilmetilo,



R^{11} es seleccionado entre el grupo consistente en: alquilo C_1-C_6 , (preferentemente metilo ó etilo), cicloalquilo C_3-C_6 (preferentemente ciclopropilo), arilo (preferentemente fenilo), arilalquilo C_1-C_6 (preferentemente bencilo ó $-(CH_2)_2$ fenilo), y -alcoxialquilo C_1-C_6 (preferentemente $-CH_2OCH_3$); y

Los sustituyentes restantes son como definidos para la Fórmula I.

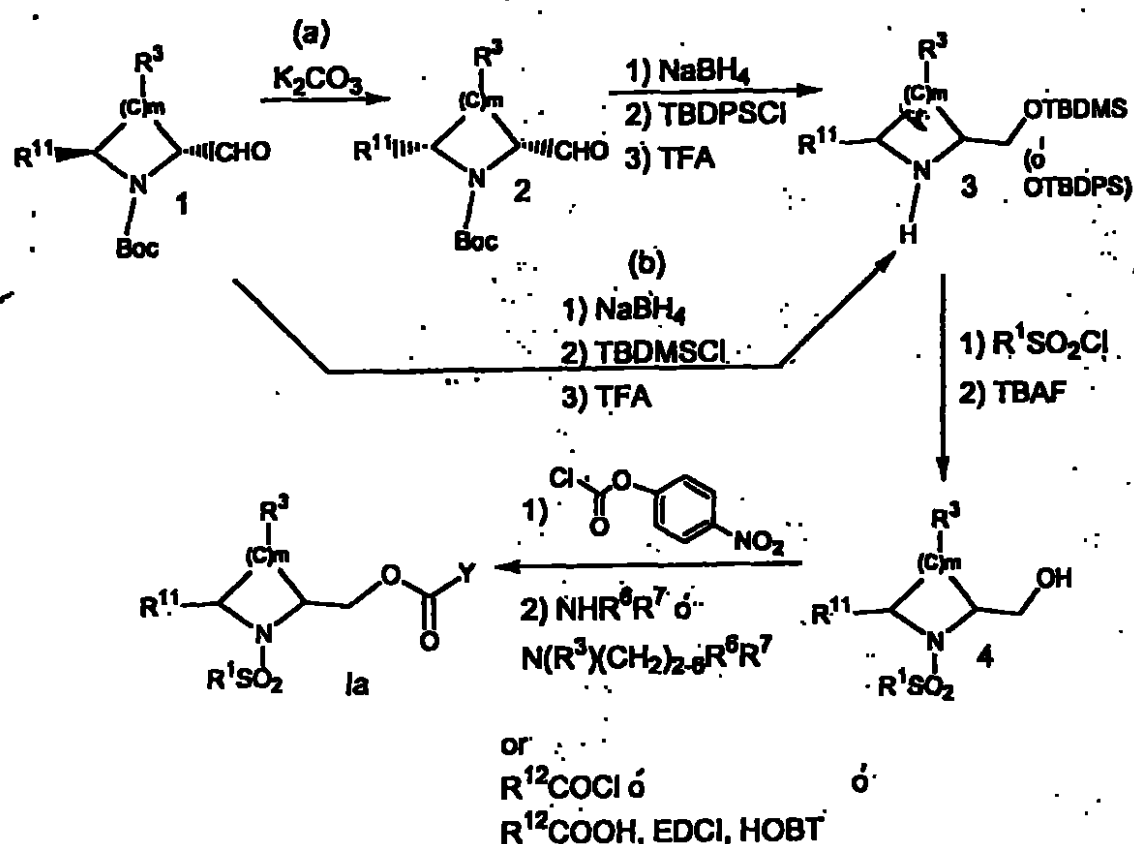
Los compuestos representativos de la Invención a título no limitativo los compuestos de los Ejemplos 1-29, 31-33, 35-48, 50-61, 63-67, 67A-67BS, 68,69, 71-74, 74A, 74B, 74C, 75, 76, 78-83, 85-99,101-159,159A, 159B, 159C, 160, 160A-160AA, 161, 161A-161G, 162, 162A, 162B, 162C, 164, 164A, 164B, 164C, 165-167, 167A, 167B, 167C, 168, 168A, 169, 169A-169D, 170, 170A-170AD, 171-173, 173A-173T, y 174.

Los compuestos preferidos de la Invención son los compuestos de los Ejemplos 7, 61, 67B, 67E, 67N, 67P, 67U, 67AG, 67AT, 67AW, 67AY, 67BA, 67BD, 67BE, 67BG, 67BH, 67BL, 73, 160B, 160K, 161, 161A, 161E, 161F, 173, 173A, 173B, 173C, 173E, 173G, 173I, 173J, 173K, 173L, 173N. Los compuestos mas preferidos son los compuestos de los Ejemplos 7, 61, 67-B, 67-AT, 67-BG, 73, 161-A, 173, 173-A, 173-C, 173-E, 173-J, 173-N.

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser preparados mediante diversos métodos que son bien conocidos por las personas con pericia en el arte, y mediante los métodos descritos a continuación.

Método 1

En el Método 1 se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura Ia.

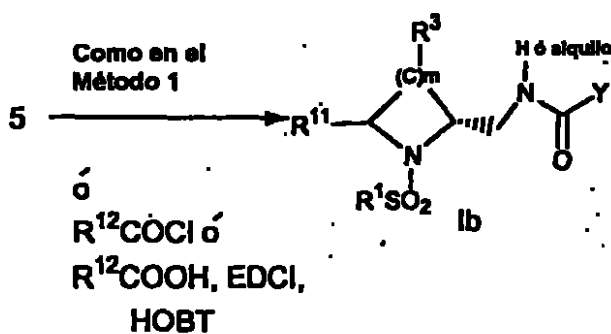


En el Método 1, R^{12} representa los sustituyentes Y anteriormente definidos en los párrafos (3) a (18) de la definición de Y. Cuando en el Método 1 se utilizan los reactivos $R^{12}COCl$ ó $R^{12}COOH$, entonces Y en la Fórmula I representa R^{12} .

En el Método 1, un N-Boc-cíclico amina 2-carboxaldehído trans-sustituido, **1**, es epimerizado con lo cual se obtiene el correspondiente isómero cis mediante la utilización de una base moderada tal como carbonato de potasio (camino a). La geometría cis es retenida en todas las etapas subsiguientes. Como alternativa, el paso de la epimerización puede ser omitido de manera de obtener productos trans (camino b). El aldehído **2** es reducido mediante un agente de reducción tal como el borohidruro de sodio. El alcohol es protegido mediante un grupo protector típico tal como el t-butildifenilsilil éter, y el grupo boc es retirado bajo condiciones ácidas, con lo cual se obtiene **3**. La amina cíclica es convertida en una sulfonamida por reacción con un haluro de sulfonilo, y el grupo protector del

Los materiales de partida de la Fórmula I en el Método 1 son conocidos en el arte, o pueden ser preparados como se describe mas adelante en la presente.

En el Método 2 se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura Ib.



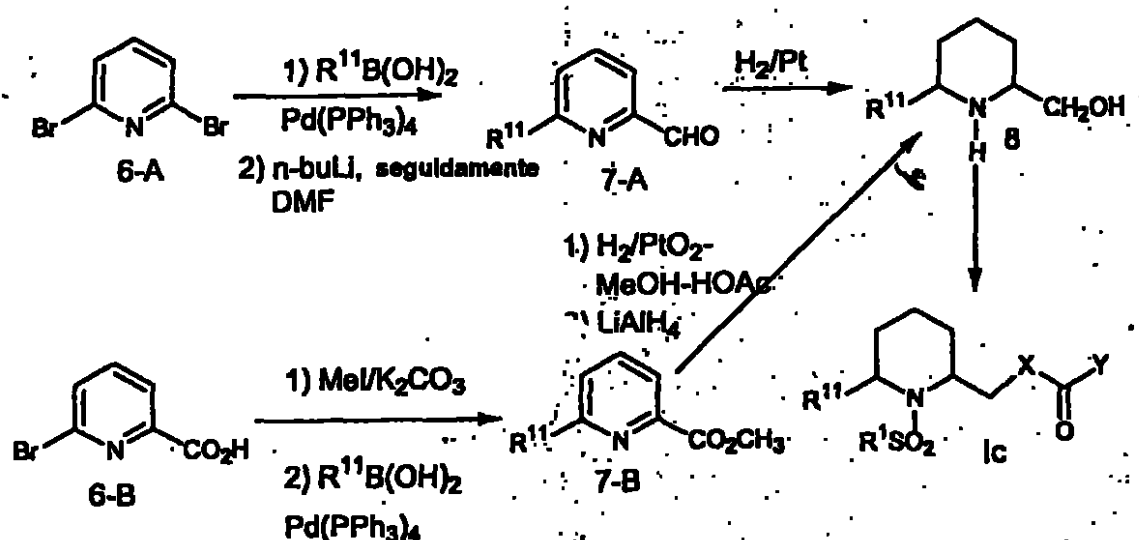
En el Método 2, R^{12} es como se define en el Método 1

En el Método 2, el alcohol 4 procedente del método 1, convertido en la amina primaria o secundaria bajo una variedad de condiciones, tal como mediante reacción con ftalimida bajo condiciones de Mitsunobu seguido por tratamiento con hidrazina o por reacción con una amina primaria bajo condiciones de Mitsunobu. La amina resultante es convertida en ureas ó en amidas 1b para lo cual se utilizan los mismos procedimientos descritos para los carbamatos y esteres en el Método 1.

Métodos 3-A y 3-B

En los Métodos 3-A y 3-B se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura 1c.

Método 3-A



En el Método 3-A, se hace reaccionar 2,6-dibromopiridina con un derivado de ácido borónico $R^{11}B(OH)_2$ (mas preferentemente un ácido aril o vinil borónico) en la presencia de un catalizador paladio. La 2-bromopiridina 6—sustituida es formilada mediante su tratamiento con un alquil litio tal como n-butillitio seguido por tratamiento con un agente formilante tal como la dimetilformamida, con lo cual se obtiene 7-A. Este producto es hidrogenado con lo cual se obtiene el alcohol 8 (en el cual también puede haberse cualquier insaturación en R^{11}). El alcohol 8

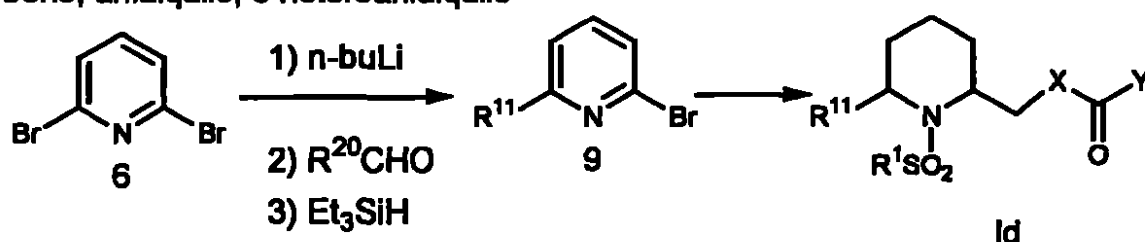
puede ser convertido en compuestos de la Fórmula Ic mediante los procedimientos anteriormente descritos.

Método 3-B

En el Método 3-B, el ácido 6-bromopicolínico **6-B** es convertido en su éster metílico bajo condiciones standard seguido por reacción con un derivado de ácido borónico $R^{11}B(OH)_2$ (mas preferentemente un ácido aril ó vinil borónico) en la presencia de un catalizador paladio, con lo cual se obtuvo **7-B**. El mismo es seguidamente hidrogenado mediante un catalizador adecuado tal como óxido de paladio, preferentemente en la presencia de ácido acético, seguidamente se lo reduce con un reactivo hidruro tal como hidruro de aluminio con lo cual se obtiene el alcohol **8**. El alcohol **8** puede ser convertidos en compuestos de la Fórmula Ic mediante los procedimientos anteriormente descritos.

Método 4

En el Método 4 se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura Id, R^{11} en **9** y Id representan alquilo que tiene por lo menos dos átomos de carbono, arilalquilo, o heteroarilalquilo



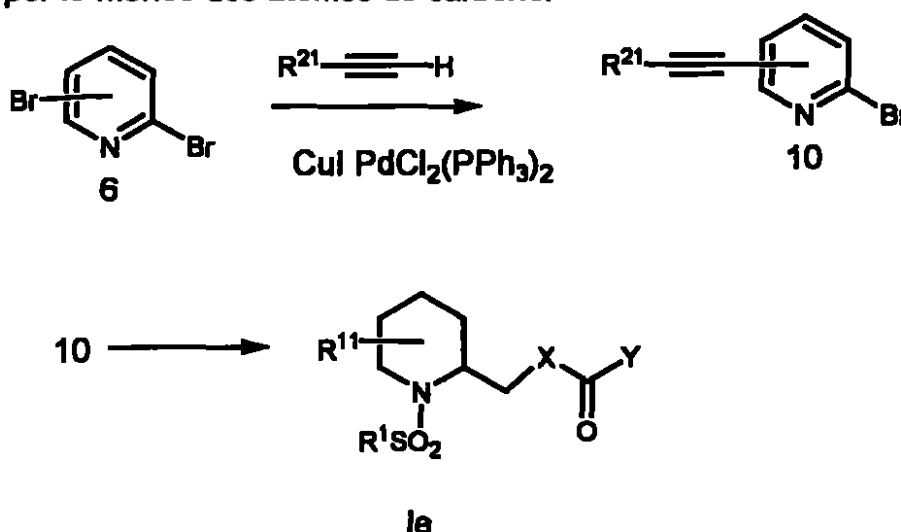
En el Método 4, R^{20} representa alquilo, arilo no sustituido, arilo sustituido, arilalquilo no sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido, siendo estos como anteriormente definidos para R^{11} .

En el Método 4, la 2,6-dibromopiridina es mono-metalizada bajo una variedad de condiciones, tales como un tratamiento con un alquil litio a una temperatura de aproximadamente $-78^\circ C$ ó mediante tratamiento con un complejo litio trialquilmagnesiomato a una temperatura de -10 a $0^\circ C$. El derivado organometálico resultante es hecho reaccionar con un aldehído $R^{20}CHO$, y el

producto es desoxigenado bajo una variedad de condiciones, tales como un tratamiento con trietilsilano, con lo cual se obtiene 9. El compuesto 9 es formilado, y el derivado formilo resultante es convertido en compuestos del tipo Ia mediante la utilización de los procedimientos anteriormente descritos.

Método 5

En el Método 5, se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura Ia en lo cual R^{11} in 10 e Ia representa alquilo que tiene por lo menos tres átomos de carbono, arilalquilo en lo cuál dicha parte alquilo tiene por lo menos dos átomos de carbono, o heteroarilalquilo en lo cual dicha parte alquilo tirene por lo menos dos átomos de carbono.

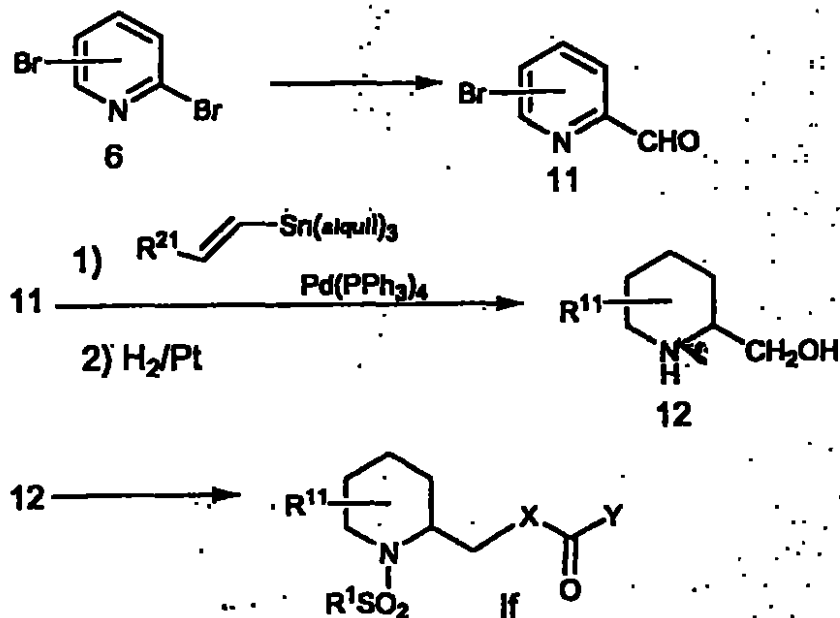


En el Método 5, R^{21} representa alquilo, arilo no sustituido, arilo sustituido, arilalquilo no sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido, siendo estos como anteriormente definidos para R^{11}

En el Método 5, la 2,6-dibromopiridina es acoplada con un alquino mono-sustituido en la presencia de un catalizador tal como $PdCl_2(PPh_3)_4$ /CuI. El producto resultante es formilado, hidrogenado, y convertido en compuestos Ia mediante la utilización de los procedimientos anteriormente descritos.

Método 6

En el Método 6 se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura le en lo cual R^{11} en 12 e If representan alquilo que tiene por lo menos 3 átomos de carbono, arilalquilo en lo cual dicha parte alquilo tiene por lo menos dos átomos de carbono, o heteroarilalquilo en lo cual dicha parte alquilo tiene por lo menos dos átomos de carbono.

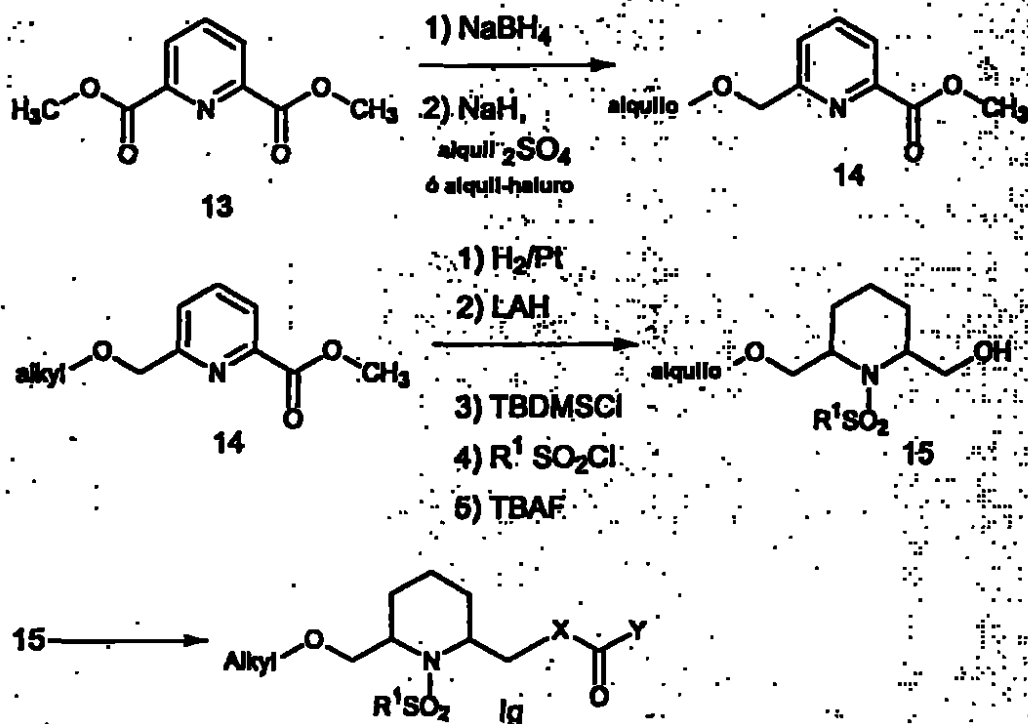


En el Método 6, R^{21} representa alquilo, arilo no sustituido, arilo sustituido, arilalquilo no sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido, siendo estos como anteriormente definidos para R^{11} .

En el Método 6, la 2,6-dibromopiridina es monometalizada como anteriormente descrito, y el organometálico resultante es hecho reaccionar con un agente formilante tal como DMF con lo cual se obtiene 11. Este compuesto es hecho reaccionar con un reactivo vinil estaño en la presencia de un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$, y el producto resultante es hidrogenado con lo cual se obtiene el compuesto 12. El compuesto 12 es convertido en los compuestos If como anteriormente descrito.

Método 7

En el Método 7 se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura Ig.

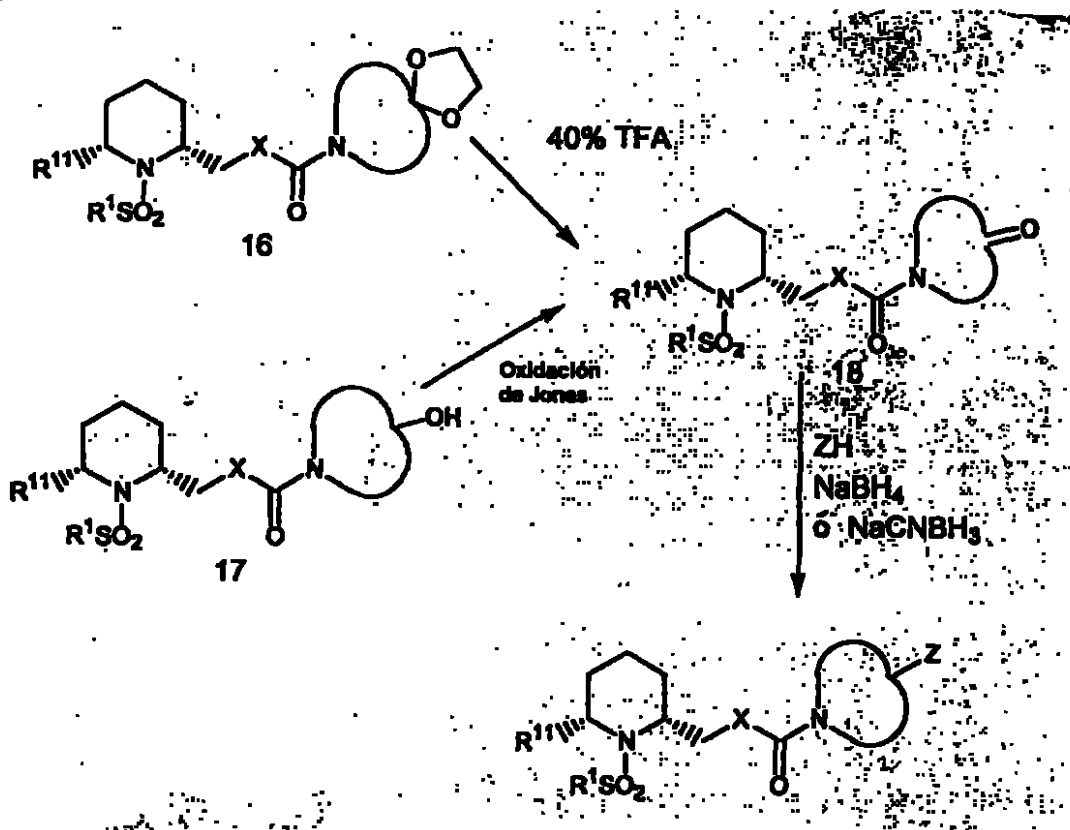


En el Método 7, el éster dimetilico de ácido piridín-2,6-dicarboxílico es hecho reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro de sodio, y el derivado mono hidroximetilo resultante es tratado con un agente alquilante tal como un haluro de alquilo o alquil sulfonato, con lo cual se obtiene 14. El mismo es hidrogenado por sobre un catalizador tal como óxido de platino, y seguidamente hecho reaccionar con un agente de reducción tal como hidruro de litio y aluminio con lo cual se obtiene un amino alcohol cíclico intermediario. La función alcohólica es protegida mediante un grupo protector típico tal como éter de t-butildimetilsililo, la amina cíclica es convertida en una sulfonamida mediante reacción con un haluro de sulfonilo, y el grupo protector del alcohol es retirado bajo condiciones standard con lo cual se obtiene 15. El compuesto 15 es

convertido en los compuestos de tipo Ig mediante la utilización de los métodos anteriormente descritos.

Método 8

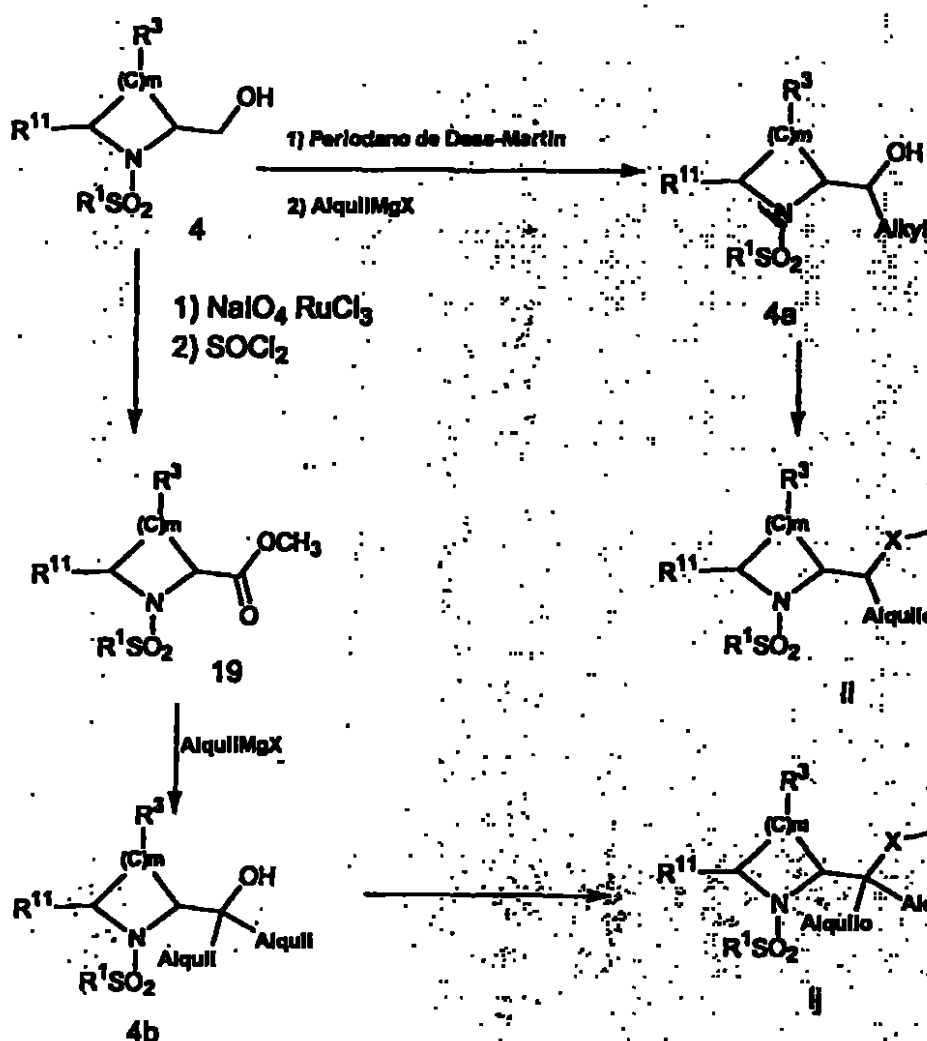
En el Método 8 se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura Ih.



En el Método 8, se prepara el cetal 16 ó el alcohol 17 mediante los procedimientos descritos en el Método 1 y Método 2. Los mismos son convertidos en la correspondiente catona sea por hidrólisis ácida de 16 ó mediante oxidación de 17. La catona es convertida en compuestos de tipo Ih mediante su reacción con una amina primaria o secundaria en la presencia de un agente de reducción tal como el borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o derivados polímero-ligados de los mismos.

Método 9

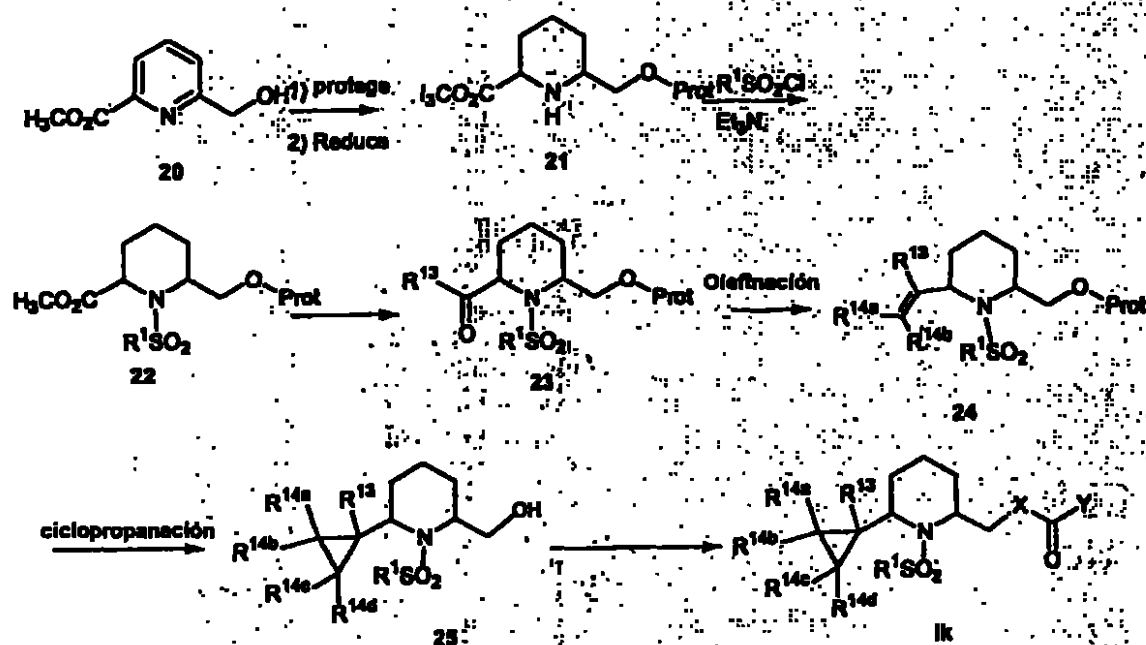
En el Método 9 se preparan los compuestos de la Fórmula I que tienen la estructura li e lj.



En el Método 9, el compuesto intermediario 4 preparado mediante cualquiera de los métodos anteriormente descritos, puede ser oxidado en forma de un aldehído mediante una variedad de reactivos bien conocidos tales como el Periodano de Dess-Martin. El aldehído es seguidamente tratado con un reactivo alquil metal tal como un reactivo de Grignard, un reactivo alquil litio, o un reactivo alquil cinc, con lo cual se obtiene el alcohol 4a. El compuesto intermedio 4a puede ser convertido en compuestos de tipo II mediante los procedimientos anteriormente descritos en los Métodos 1 a 8. Como alternativa, 4 puede ser convertido en ester 19 y ser seguidamente tratado con un reactivo Grignard con lo cual se obtiene 4b. El mismo es convertido en compuestos de tipo Ij como anteriormente descrito.

Los compuestos de tipo 1k son preparados de acuerdo con el Método 10.

Método 10:

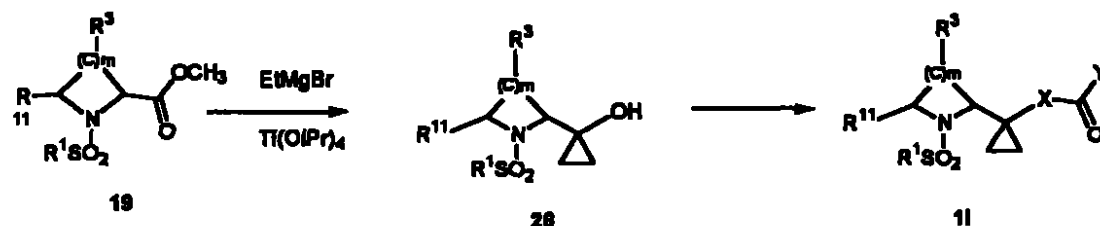


El éster 20 es protegido con un grupo protector adecuado (Prot) tal como t-butildimetilsilil éter, y la piridina es reducida mediante métodos bien conocidos tales como con tratamiento con hidrógeno gaseoso en la presencia de un catalizador tal como óxido de platino en un solvente tal como etanol o éter, con lo cual se obtiene la piperidina 21. La misma es sulfonilada por tratamiento con un haluro de sulfonilo en la presencia de una base tal como trietilamina con lo cual se obtiene 22. Mediante la utilización de métodos bien conocidos, el éster de 22 puede ser convertido en 23, en lo cual R^{13} es H ó alquilo. Por ejemplo, 22 puede ser reducido en el correspondiente aldehído (23, $R^{13} = H$) mediante tratamiento con DIBAL. El aldehído puede ser tratado con un reactivo de Grignard seguido por oxidación con lo cual se obtiene una cetona (23, $R^{13} \neq H$). El compuesto 23 puede ser convertido en olefina 24 mediante la utilización de métodos bien conocidos tales como mediante su tratamiento con una sal de fosfonio. La olefina 24 puede ser convertida en ciclopropano 25 mediante métodos bien conocidos, por ejemplo por tratamiento con un dihalometano tal como diiodometano en la

presencia de dialquilzinc y opcionalmente en la presencia de ácido trifluoracético, mediante tratamiento con un compuesto alquilo o alquildiazo sustituido en la presencia de un metal tal como cloruro de rodio, o mediante tratamiento de un haluro de alquilo o haluro de alquilo sustituido tal como cloruro de rodio, o mediante tratamiento de un haluro de alquilo o haluro de alquilo con una base tal como hidruro de potasio. En el ejemplo anteriormente mencionado, R^{14a} , R^{14b} , y $R^{14c} = H$, alquilo, arilo, halo, $-OH$, $-O(\text{alquilo})$, $-NH_2$, $-N(H)\text{alquilo}$, $N(\text{alquilo})_2$, ó $C(O)O\text{alquilo}$. El compuesto 25 puede ser convertido en compuestos de tipo 1k mediante la utilización de los métodos anteriormente descritos.

Los compuestos de tipo 1l son preparados tal como se describe en el Método 11.

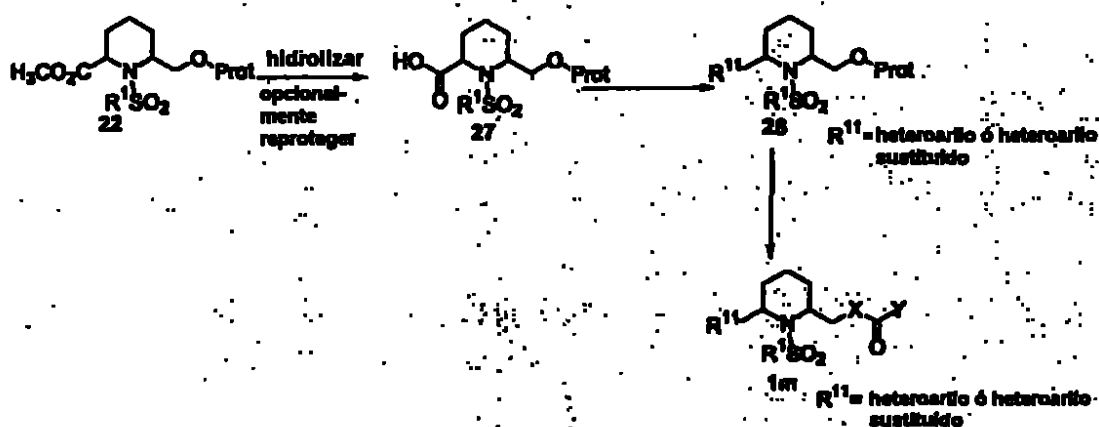
Método 11:



El compuesto intermediario 19 del método es tratado con bromuro de etilmagnesio en la presencia de $Ti(OiPr)_4$ con lo cual se obtiene el ciclopropanol 26, el cual es convertido en compuestos de tipo 1l como anteriormente descrito.

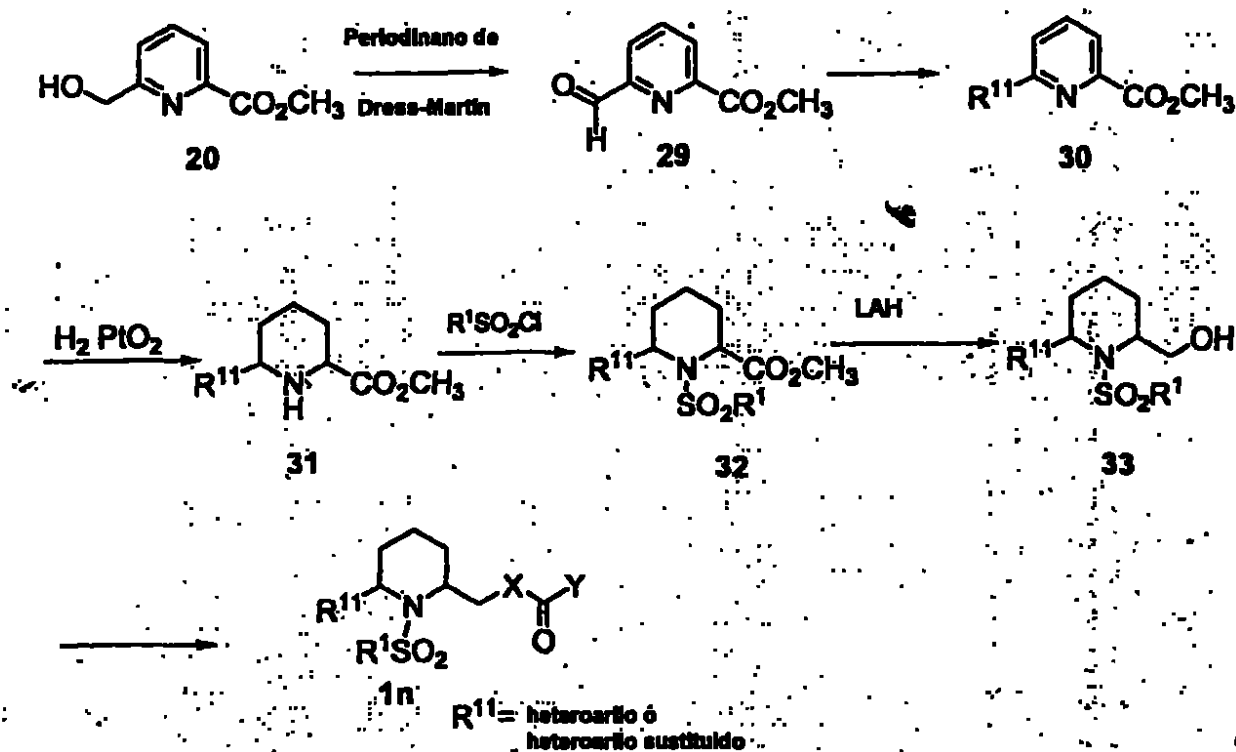
Los compuestos del tipo 1m, en lo cual R^{11} es una parte heteroarilo, pueden ser preparados mediante diversos métodos de por si conocidos.

Método 12:



El compuesto intermediario 22 del método 10 puede ser hidrolizado y, opcionalmente en función de necesidad, reprotégido con lo cual se obtiene el ácido 27. Este ácido puede ser transformado en una variedad de partes heteroarilo mediante métodos bien conocidos por las personas con pericia en el arte. Por ejemplo, el acoplamiento con 2-aminoetanol seguido por oxidación y ciclización deshidratante de acuerdo con el método de Morwick *et al* (*Organic Letters* 2002, 2665) permite obtener 28 en el cual R^{11} = 2-oxazolilo. Los compuestos del tipo 28 pueden ser transformados en compuestos del tipo 1m mediante los métodos anteriormente descritos.

Método 13:



El compuesto intermediario 20 del método 10 puede ser oxidado en forma de aldehído 29 mediante la utilización de por ejemplo el periodinano de Dess-Martin. El aldehído 29 puede ser transformado en una variedad de compuestos intermediarios 30 en los cuales R^{11} es heteroarilo, mediante métodos bien conocidos. Por ejemplo, el tratamiento de 29 con glioxal y amoníaco permite obtener 30 en el cual R^{11} es 2-imidazolilo. El compuesto intermediario 30 puede ser reducido a piperidina 31 y sulfonilado con lo cual se obtiene 32 como anteriormente descrito, y el éster de 32 puede ser reducido a alcohol 33 mediante la utilización de por ejemplo hidruro de litio y aluminio. El compuesto intermediario 33 puede ser transformado en los compuestos 1n como anteriormente descrito.

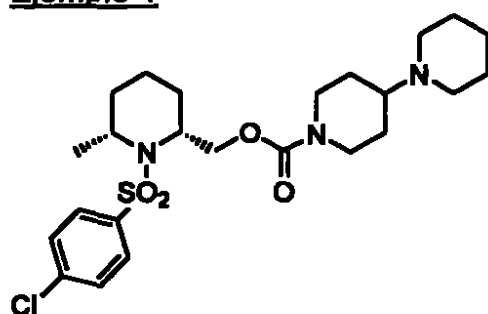
Los compuestos quirales de la presente invención pueden ser resueltos mediante cromatografía en una fase quiral estacionaria, tal como se describe en los ejemplos.

La invención revelada en la presente es ejemplificada mediante los siguientes ejemplos que no han de ser considerados como limitativos de la

Invencción. Las personas con pericia en el arte podrán fácilmente concebir caminos mecanicísticos alternativos y estructuras análogas, salirse de los alcances de la Invencción.

Quando se presenten datos de NMR, los espectros de ^1H fueron obtenidos sea en un Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), un Varian Gemini-300 (300 MHz) ó un XL-400 (400 MHz), y han sido consignados como ppm campo debajo de Me_4Si con la cantidad de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hertz indicados entre paréntesis. Cuando se presenten los datos LC/MS, los análisis han sido efectuados mediante un espectrómetro de masa Applied Biosystems API-100 y mediante una columna Shimadzu SCL-10A LC: Altech platinum C18, 3 micron, 33mm x 7mm ID; gradiente de caudales: 0 min – 10% CH_3CN , 5 min – 95% CH_3CN , 7 min – 95% CH_3CN , 7.5 min – 10% CH_3CN , 9 min – stop. Se consignan el tiempo de retención y el ión progenitor observado.

Ejemplo 1



Paso 1

Se obtuvo 1-(ter-butoxicarbonil)-2-formilo-6-metilo-piperidina transracémico tal como se describió en S. Chackalamannil, R. J. Davies, Y. Wang, T. Asberom, D. Doller, J. Wong, D. Leone y A. T. McPhail, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1932-1940. Se agitó una solución de 5,44 g de este aldehído en 100 mL de metanol con 6,0 g de K_2CO_3 toda la noche. Se filtraron los sólidos y se concentró el residuo. Se redisolvió la mezcla en DCM, se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 , se concentró y purificó cromatográficamente utilizando de acetato de etilo al 7 % en hexanos como solvente con lo cual se obtiene 3,2 g de producto.

Paso 2

a).- Se agregó 534 mg (14,1 mmol) de borohidruro de sodio a una solución de 3,21 g (14,1 mmol) del producto del Paso 1 en 20,0 mL de THF a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 1,5 h, se apagó con NaHCO_3 saturado, se extrajo con éter, se secó en Na_2SO_4 y se liberó el solvente *in vacuo* con lo cual se obtuvo 3,08 g de alcohol crudo.

b).- Se disolvió el alcohol crudo del Paso 2 en 20,0 mL de DMF y se trató con 1,83 g (27 mmol) de imidazol y 4,79 g (17,5 mmol) de TBDPSCI. Se agitó la mezcla durante toda la noche, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 y se evaporó el solvente. Se purificó el producto por cromatografía para suministrar 4,67 g de éter TBDPS.

c).- Se enfrió una solución de 4,67 g de éter TBDPS en 15 mL de DCM a 0 °C y se trató con una mezcla que contenía 30 mL de 99% TFA y 70 mL de DCM. Se extrajo el refrigerante y se agitó la mezcla durante 1,5 h. Se evaporaron los volátiles, se re-evaporó el residuo con DCM, se re-disolvió en DCM, se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó en Na_2SO_4 , se concentró y se pasó a través de un tapón de gel de sílice utilizando 5% MeOH en DCM como solvente con lo cual se obtuvieron 3,50 g de producto.

Paso 3

a).- Se agitó una mezcla de 3,50 g (9,53 mmol) del producto del Paso 2, 3,02 g de cloruro de 4-clorobencensulfonilo y 1,92 g (19,06 mmol) de trietilamina en 20,0 mL de DCM durante un período de 48 h. Se lavó la mezcla reactiva con NaHCO_3 saturado, se concentró y purificó por cromatografía utilizando 10% de acetato de etilo en hexanos como solvente con lo cual se obtuvieron 4,66 g de sulfonamida.

b).- Se disolvió la sulfonamida resultante (4,66 g, 8,61 mmol) en 50,0 mL de THF y se trató con 17,2 mL (17,2 mmol) de solución 1M TBAF/THF. Se agitó

la mezcla durante 1,5 h, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía utilizando gradiente de 10-30% acetato de etilo en hexanos como solvente para suministrar 2,39 g de producto.

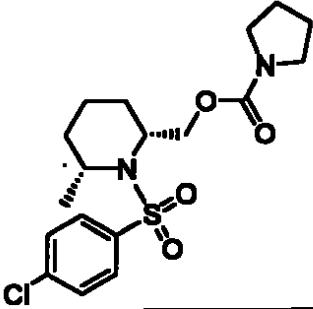
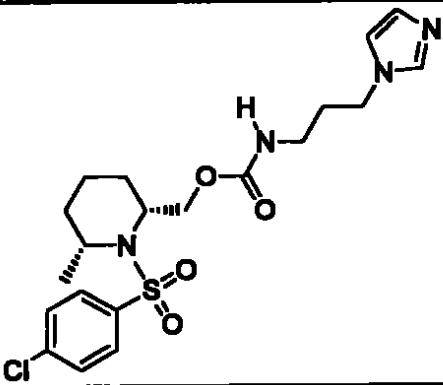
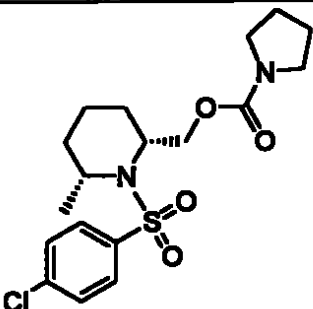
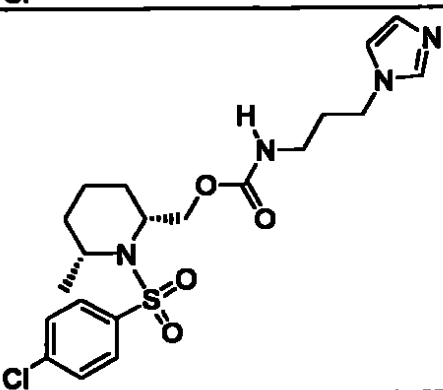
Paso 4

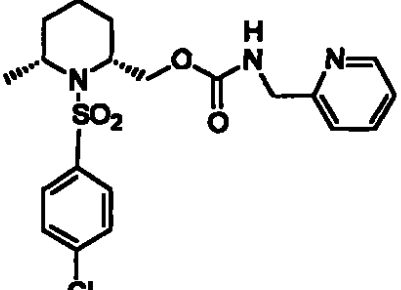
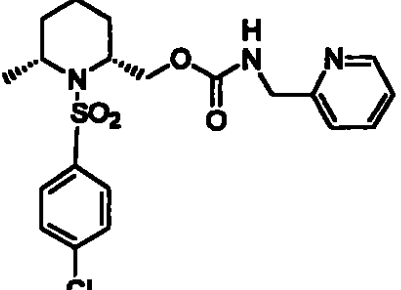
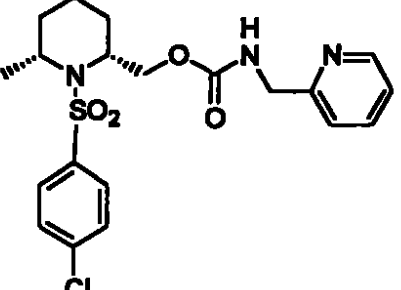
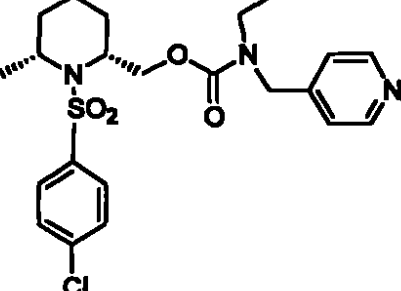
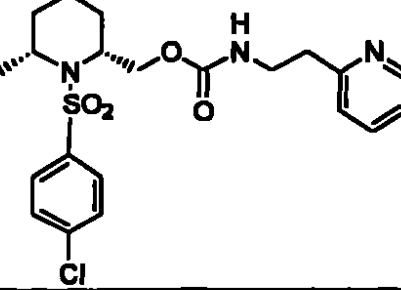
a).- Se agregó una solución de 4-nitrofenilclorocarbonato en 5 mL de DCM a una mezcla de 712 mg (2,3 mmol) del producto del Paso 3, y 370 mg (4,6 mmol) de piridina en 10 mL de DCM al 0 °C. Se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente, se trató con un adicional 0,17 mL de piridina y 100 mg de 4-nitrofenilclorocarbonato y se agitó durante 5 h adicionales. Se diluyó la mezcla en DCM, se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 , se purificó por cromatografía utilizando 20% acetato de etilo en hexanos como solvente para suministrar 860 mg de 4-nitrofenilcarbonato.

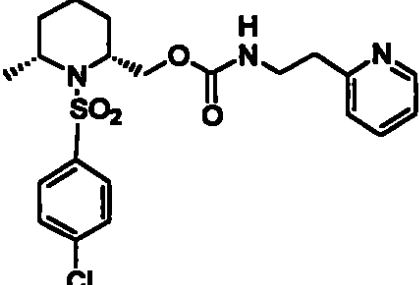
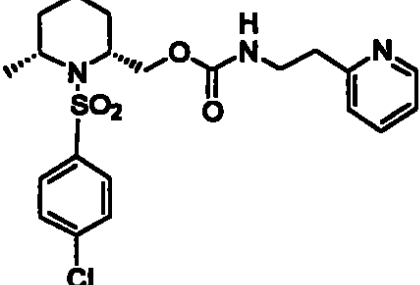
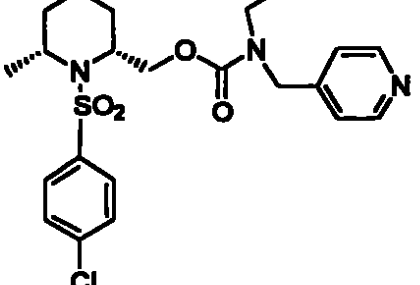
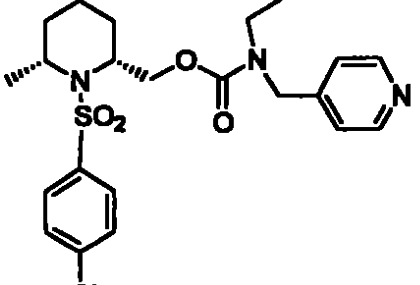
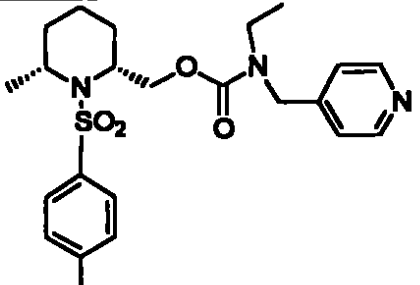
b).- Se agregó 20 mg de 4-(1-piperidino)piperidina a una solución de 20 mg del producto arriba mencionado en 0,5 mL de DMF. Se dejó que la mezcla permaneciera durante toda la noche, se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 M, se secó en Na_2SO_4 , y se purificó por TLC prep. (5% MeOH/DCM) con lo cual se obtuvieron 17 mg del producto deseado. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,75 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,33-4,20 (4 H, m), 4,11-4,00 (2H, m), 2,74 (2H, ancho), 2,48-2,34 (5H, ser.m.), 1,80-1,22 (16H, ser. m.), 1,30 (3H, d, $J = 7,1$ Hz); MS (ES) m/e 498,1 ($M + H$) $^+$.

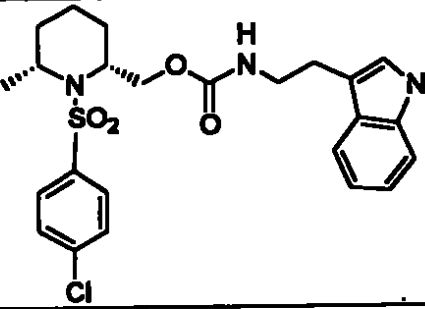
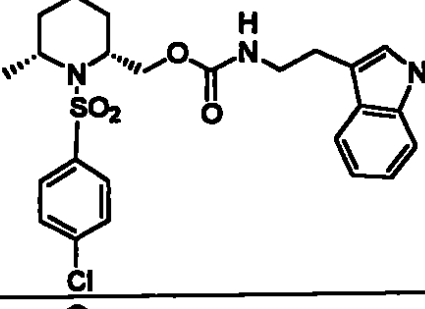
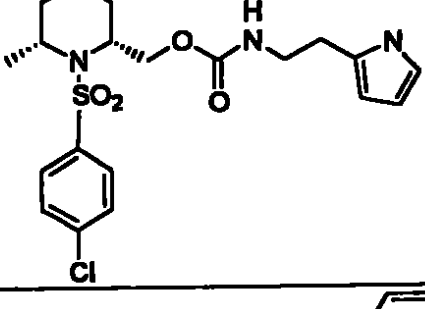
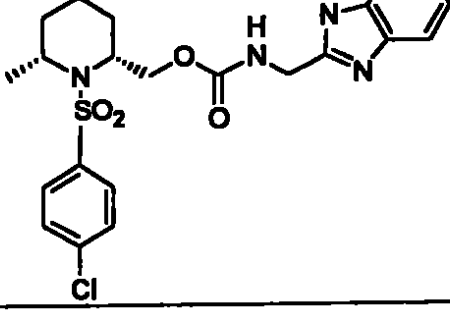
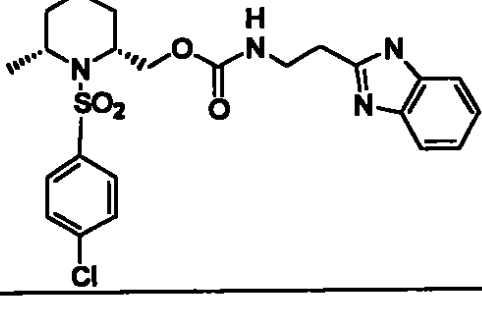
Se prepararon los compuestos que figuran en la Tabla 1, siguiendo procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 1.

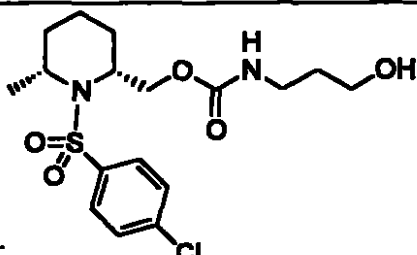
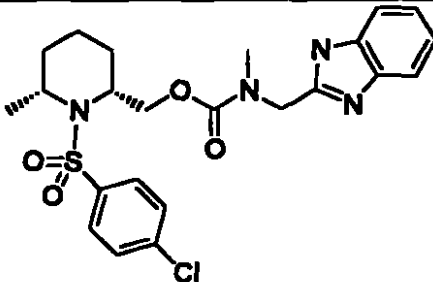
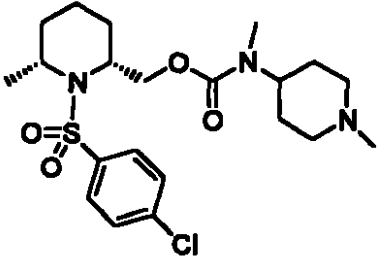
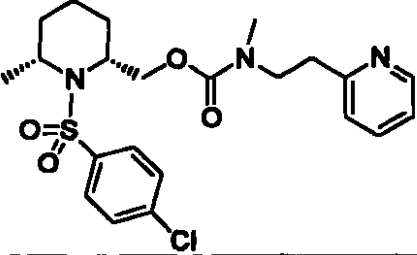
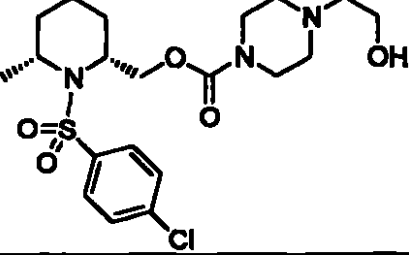
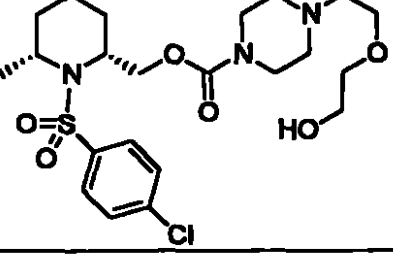
Tabla 1

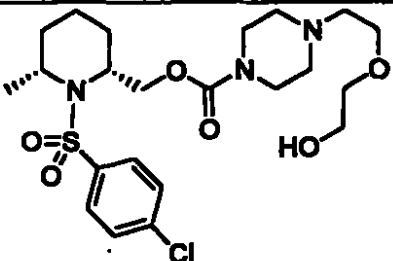
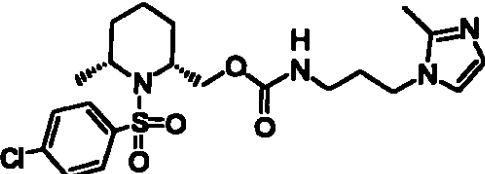
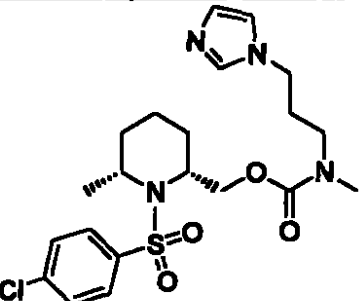
Ejemplo No.	COMPUESTO	Espectro de Masas
2		401.1
3		455.1
4		401.1
5		455.1

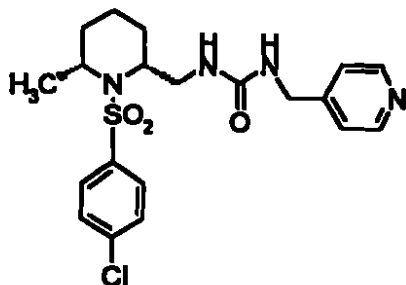
Ejemplo No.	COMPUESTO	Espectro de Masas
6		438.1
7		438.1
8		438.1
9		466.1
10		452.1

Ejemplo No.	COMPUESTO	Espectro de Masas
11		452.1
12		452.1
13		466.1
14		446.1
15		446.1

Ejemplo No.	COMPUESTO	Espectro de Masas
16		443.1
17		490.1
18		441.1
19		477.1
20		491.1

Ejemplo No.	COMPUESTO	Espectro de Masas
21		405.1
22		491.1
23		458.1
24		466.1
25		460.1
26		493.1

Ejemplo No.	COMPUESTO	Espectro de Masas
27		504.1
28		469.1
29		469.1

Ejemplo 31:**Paso 1**

a).- Se agregó por agitación 609 mg (3,49 mmol) de DEAD a una mezcla del producto del Ejemplo 1, Paso 3 (425 mg, 1,40 mmol), 308 mg (2,09 mmol) de ftalimida, y 917 mg (3,49 mmol) de trifenilfosfina. Se agitó la mezcla durante toda la noche, se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 20 % en hexanos. Se disolvió el material resultante en 15,0 mL de 1:1 mezcla de metanol y DCM y se trató con 2 mL de hidrazina. Se agitó la mezcla durante 48 h, se dividió entre una solución NaOH 1 M y DCM, se

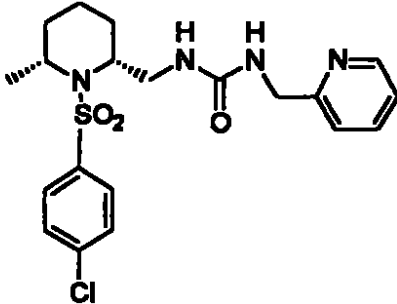
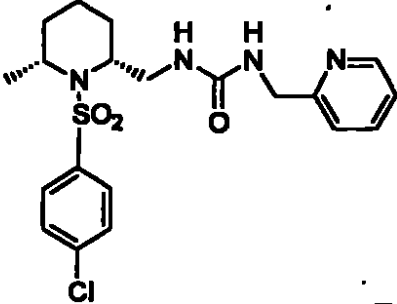
lavó la fase orgánica con solución 1M NaOH 1 M con lo cual se obtuvo 475 mg de amina.

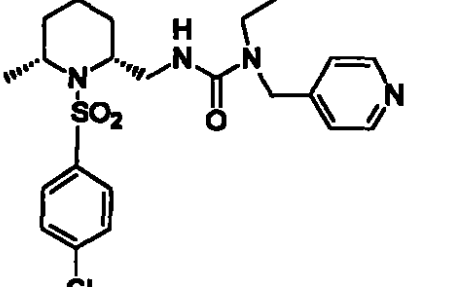
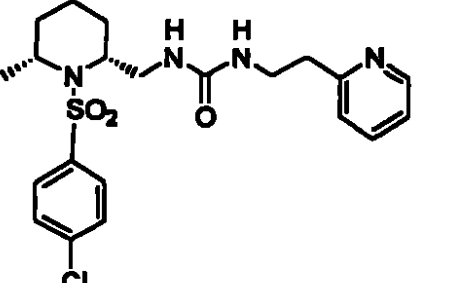
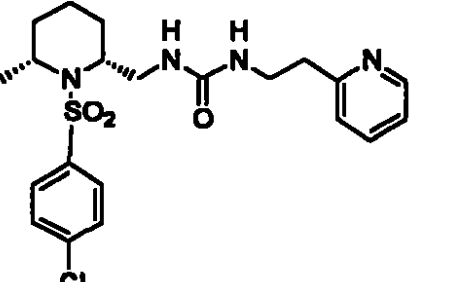
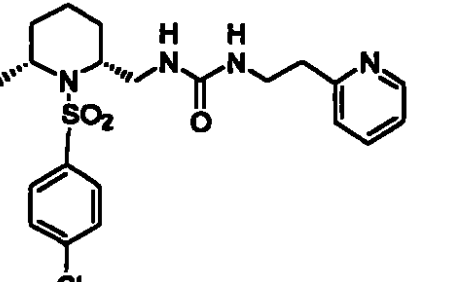
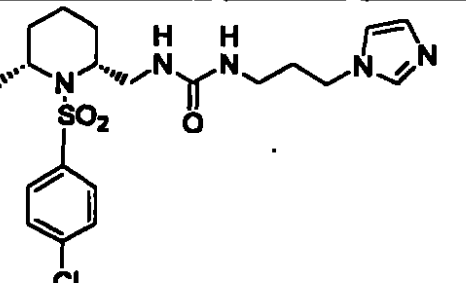
Paso 2

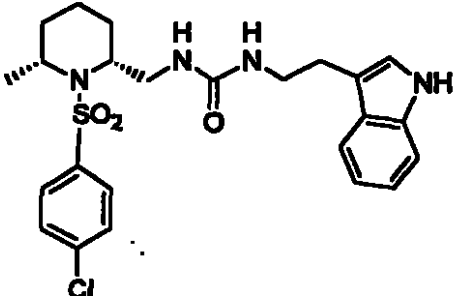
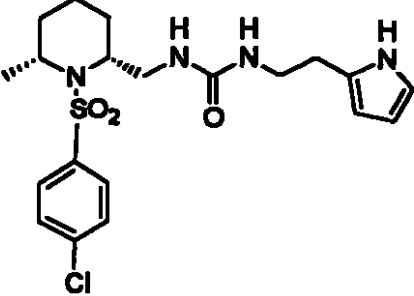
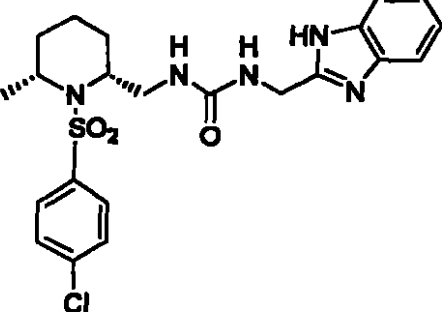
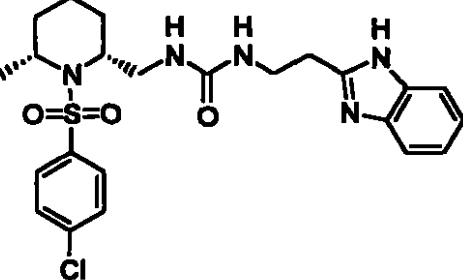
Se transformó el producto del Paso 1 en el producto deseado, tal como se describió en el Ejemplo 1, Paso 4, utilizando 4-aminometilpiridina a título de amina. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 300 MHz) δ 8,56 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,14 (2H, m), 4,45 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,13 (1H, m), 3,97 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,33 (1H, m), 1,85-1,19 (6H, ser. m.), 1,33 (3H, d, $J = 7,1$ Hz); MS (ES) m/e 437,1 ($M + H$) $^+$.

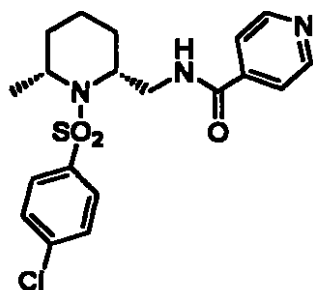
Se prepararon los compuestos que figuran en la Tabla 2, siguiendo procedimientos similares a aquellos del Ejemplo 31.

Tabla 2

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masas
32		437.1
33		437.1

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masas
35	 <chem>CCN(CC(=O)NCCc1cccnc1)C(=O)N[C@H]1CC[C@@H](C)N1S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem>	465.1
36	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CC[C@@H](C)N1S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2NCCc3ccccn3</chem>	451.1
37	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CC[C@@H](C)N1S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2NCCc3ccccn3</chem>	451.1
38	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CC[C@@H](C)N1S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2NCCc3ccccn3</chem>	451.1
39	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CC[C@@H](C)N1S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2NCCCc3cccnc3</chem>	454.1

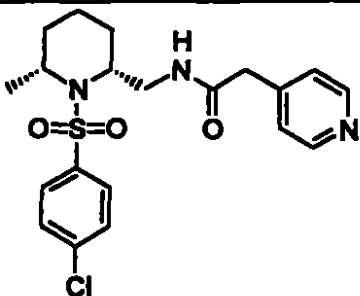
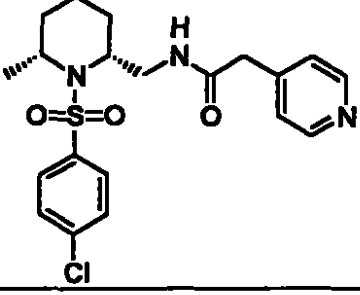
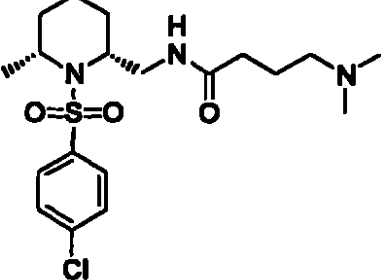
Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masas
40		489.1
41		440.1
42		476.1
43		490.1

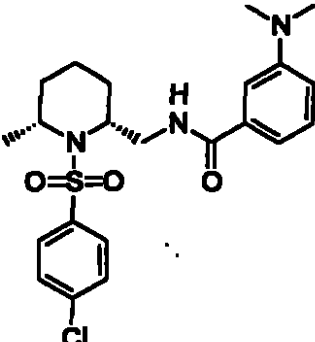
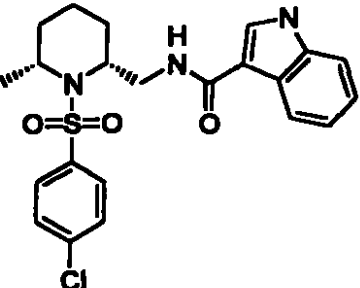
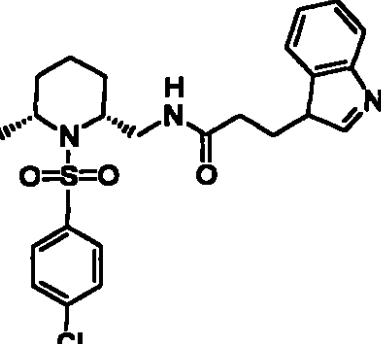
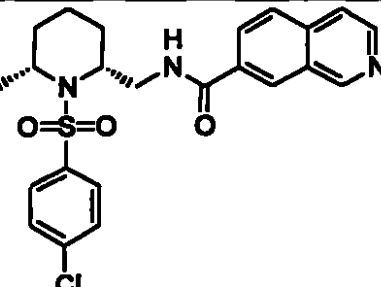
Ejemplo 44

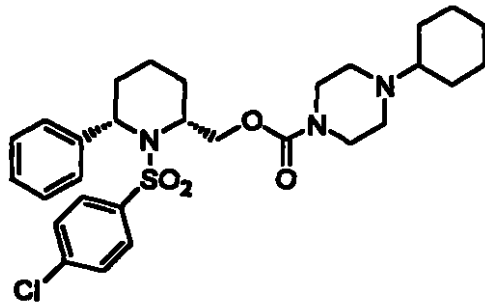
El producto del Ejemplo 37 Paso 1 fue convertido en el compuesto del título por reacción con ácido isonicotínico mediante la utilización de EDCL y HOBt como agentes de acoplamiento, de acuerdo con el método bien conocido en el arte. ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) δ 8,75 (2 H, $J = 5,8$ Hz), 7,78 – 7,74 (4 H, m), 7,50 (2 H, $J = 8,7$ Hz), 4,27 (- 4,13 (2 H, ser .m), 3,89 (1 H, m), 3,39 (1H, dt, $J = 13,0, 4,3$ Hz), 1,81-1,22 (7 H, ser.m), 1,35 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), MS (ES) m/e 408,1 ($M + H$)⁺.

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 44 fueron preparados los compuestos señalados en la Tabla 3.

TABLA 3

Ejemplo No.	COMPUESTO	Espectro de Masa
45		422.1
46		422.1
47		416.1

Ejemplo No.	COMPUESTO	Espectro de Masa
48	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC[C@@H](S(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2)CC1</chem>	450.1
50	 <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCNC[C@H]3CC[C@@H](S(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4)CC3</chem>	446.1
51	 <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNC[C@H]3CC[C@@H](S(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4)CC3</chem>	474.1
52	 <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)N[C@H]3CC[C@@H](S(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4)CC3</chem>	458.1

Ejemplo 53**Preparación A: cis (6-fenil-piperidin-2-il)-metanol:****Paso 1**

a).- Se agregó una mezcla de 150 mg (1,27 mmol) de ácido fenilborónico en 5 mL de metanol, 86 mg (0,075 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y 15 mL de 2 M Na_2CO_3 a una mezcla de 600 mg (2,5 mmol) de 2,6-dibromopiridina en 15 mL de tolueno. Se calentó a reflujo la mezcla durante toda la noche, se enfrió, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se aisló 2-bromo-6-fenilpiridina cromatográficamente a partir de 2,6-dibromopiridina y 2,6-difenilpiridina sin reaccionar.

b).-Se agregó de a gotas 13,5 mL (31 mmol) de 2,3 M n-BuLi en hexanos seguido de 10 mL de DMF a una solución de 7,2 g (31,03 mmol) de 2-bromo-6-fenilpiridina en 50 mL de THF a -78°C . Se agitó la mezcla en el frío durante 30 minutos, se apagó con NaHCO_3 saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía utilizando un gradiente de 3-5% de acetato de etilo en hexanos de manera de obtener 2,02 g de producto.

Paso 2

Se agregó 5 mL de AcOH y 300 mg de PtO_2 a una solución de 2 g del producto del Paso 1 en 20 mL de MeOH. Se hidrogenó la mezcla bajo un balón. Se siguió el progreso de la reacción, tomando espectros NMR de las partes sometidas a un tratamiento final. Después de ser agitada durante toda la noche, se agregó otra parte de 300 mg de PtO_2 y se continuó la hidrogenación durante 24 h adicionales. Se filtró el catalizador, se evaporaron los volátiles, se re-disolvió el residuo en DCM y se lavó con solución NaOH 1M, NaHCO_3 saturado, se secó,

y se evaporó. La cromatografía de columna permite obtener 1,30 g de *cis* (6-fenil-piperidin-2-il)-metanol y 200 mg de *cis* (6-ciclohexil-piperidin-2-il)-metanol.

Preparación B: Síntesis alternativa de *cis* (6-fenil-piperidin-2-il)-metanol:

Paso 1

Tratar ácido 6-bromopicolínico (1,99 g) en DMF (10 mL) con carbonato de potasio (1,40 g) y luego yoduro de metilo yoduro (4 mL) a temperatura ambiente durante 20 h. Diluir la mezcla de la reacción con diclorometano (60 mL) y filtrar. Extraer el filtrado con salmuera (dos veces), secar (MgSO_4), y concentrar *in vacuo* de manera de obtener 6-bromopicolinato de metilo en la forma de un sólido amarillo pálido (1,75 g).

Paso 2

Calentar 6-bromopicolinato de metilo (0,75 g), ácido fenilborónico (0,61 g), tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0,19 g) y carbonato de potasio (0,75 g) en tolueno (20 mL) y metanol (4,5 mL) bajo reflujo durante 1 h. Enfriar la mezcla de la reacción, diluir con diclorometano, y filtrar. Lavar el filtrado con agua. Concentrar la solución orgánica seca (K_2CO_3) *in vacuo* para suministrar un residuo de color ámbar (0,81 g). Cromatografiar este residuo en placas de gel de sílice (8, 1000 μ) utilizando hexano:acetato de etilo 3:1 como eluyente con lo cual se obtiene 6-fenilpicolinato de metilo en la forma de un aceite incoloro (0,55 g).

Paso 3

En una atmósfera de hidrógeno, agitar 6-fenilpicolinato de metilo (0,55 g) en MeOH (30 mL) y ácido acético glacial (15 mL) en la presencia de óxido de platino (0,150 g) durante 5 h. Purgar la mezcla de la reacción con nitrógeno. Filtrar y luego concentrar la mezcla de la reacción *in vacuo* para suministrar un aceite amarillo (0,77 g). Cromatografiar este aceite en placas de gel de sílice (8, 1000 μ), utilizando hexano:acetato de etilo 3:1 como eluyente de manera de obtener 6-fenilpipecolinato de metilo en la forma de un aceite incoloro (0,23 g).

Paso 4

Tratar 6-fenilpecolinato de metilo (0,23 g) en THF (15 mL) con hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (10 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. Apagar la mezcla de la reacción con EtOAc, luego agregar MgSO_4 y filtrar. Concentrar el filtrado para suministrar un residuo. Cromatografiar el residuo en placas de gel de sílice (2, 1000m) utilizando EtOAc:hexano 1:1 como eluyente para suministrar (6-fenil-piperidin-2-il)-metanol en la forma de un sólido de color blanco (0,06 g).

Preparación C:

Paso 1

(a).- A 0 °C, se agregó 1,90 mL (13,6 mmol) de trietilamina y 1,84 mL (10,1 mL) de trimetilsilil trifluorometanosulfonato a una solución de 1,29 g (6,77 mmol) de cis (6-fenil-piperidin-2-il)-metanol de la Preparación A o la Preparación B en 20,0 mL de DCM. Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó en Na_2SO_4 y se evaporaron los volátiles.

(b).- Se re-disolvió el residuo en DCM, se trató con 1,90 mL (13,5 mmol) de trietilamina y 2,11 g (10,0 mmol) de 4-clorobencenosulfonilcloruro. Se agitó la mezcla durante 24 h, se lavó con 1M HCl, NaHCO_3 saturado, y se concentró.

(c).- Para asegurar el desdoblamiento del éter TMS, se disolvió el material en metanol (5 mL), se trató con 1 mL de 1M HCl, se agitó durante 30 minutos y se concentró. El residuo se cromatografió utilizando acetato de etilo al 10 – 20 % en hexanos con lo cual se obtiene 1,45 g de 1-(4-Cloro-bencenosulfonil)-6-fenil-piperidin-2-il)-metanol.

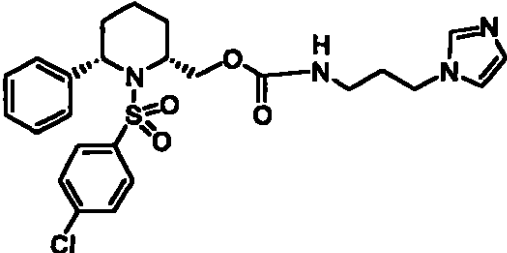
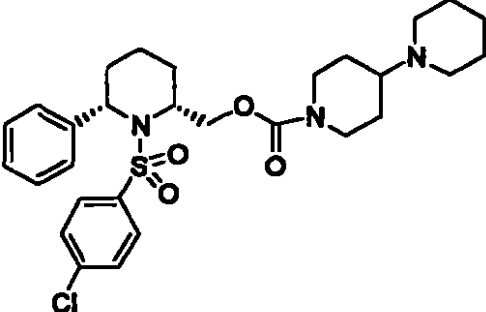
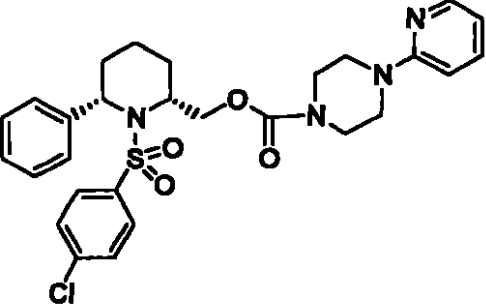
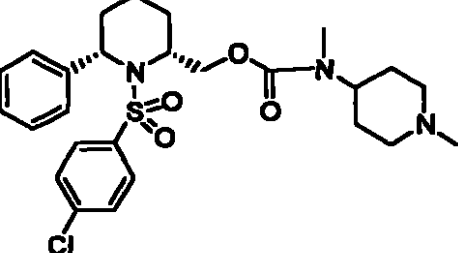
Paso 2

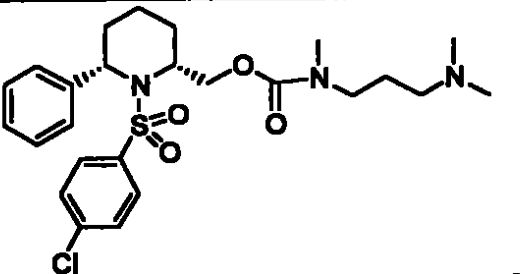
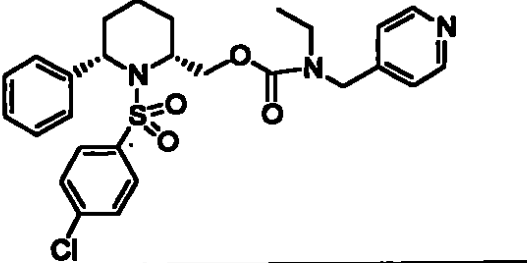
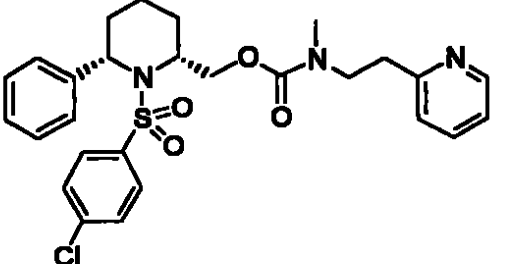
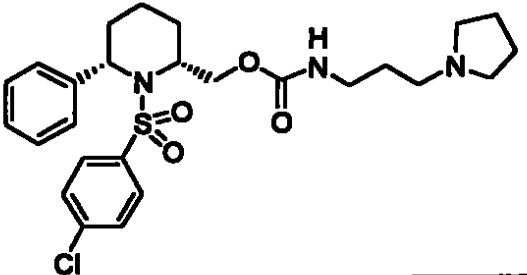
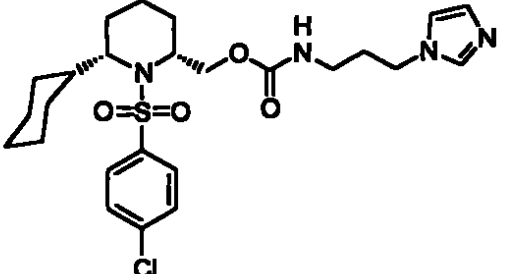
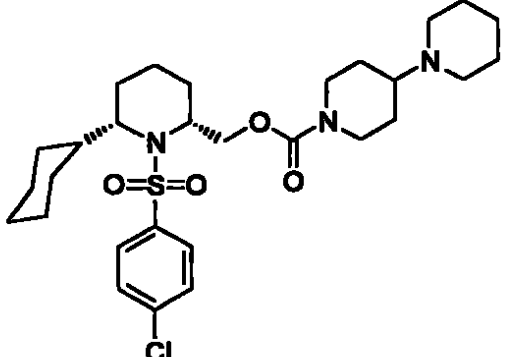
Se convirtió el producto del Paso 1 en el compuesto del título de acuerdo con el Paso 4 del Ejemplo 1, utilizando N-ciclohexilpiperazina en la última etapa como la amina. ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) δ 7,86 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,57-7,49 (4H, m), 7,36-7,24 (3H, m), 5,24 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,34 (1H, q, $J = 6,2$ Hz), 3,68

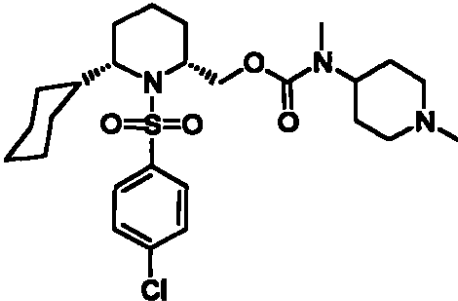
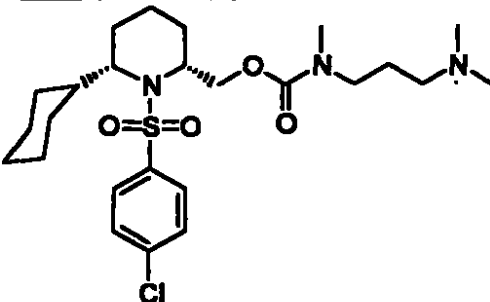
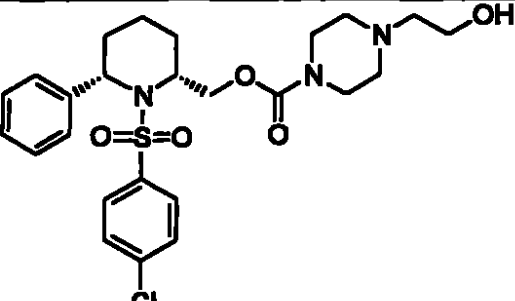
(1H, dd, $J = 11,0, 6,5$ Hz), 3,58-3,40 (5H, ser. m.), 2,55 (4H, m), 2,37-2,24 (2H, ser. m.), 1,90-1,58 (6H, ser. M.), 1,53-1,36 (3H, ser. m), 1,30-1,13 (6H, ser. m.); MS (ES) m/e 560,1 (M + H)+.

Se prepararon los compuestos que figuran en la Tabla 4, siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 53. En losx Ejemplos 63 – 66 se utilizó cis-(6-ciclohexil-piperidin-2-il)-metanol, obtenido en la Preparación A, Paso 2,

Tabla 4

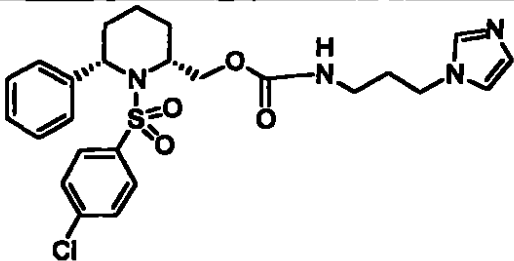
Ejemplo No	Compuesto	Espectro de Masa
54		517.1
55		560.1
56		555.1
57		520.1

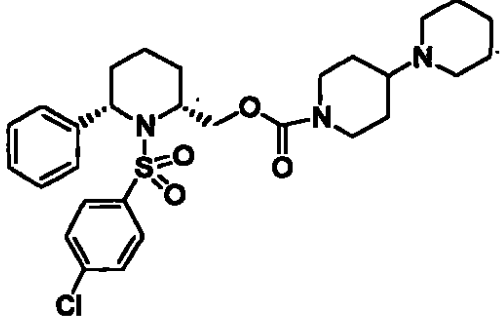
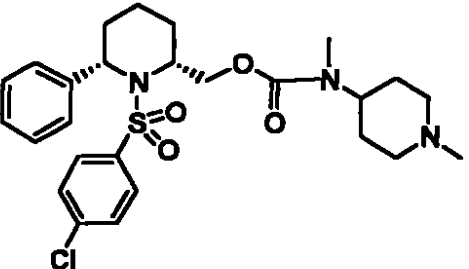
58		508.1
59		528.1
60		528.1
61		520.1
63		523.1
64		566.1

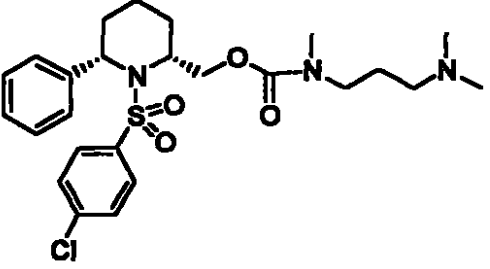
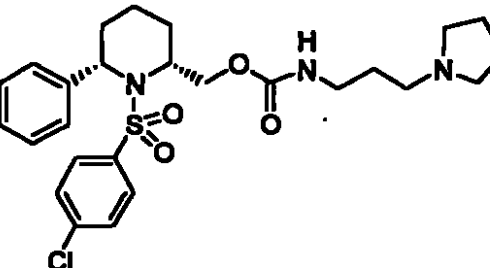
65		526.1
66		514.1
67		522.1

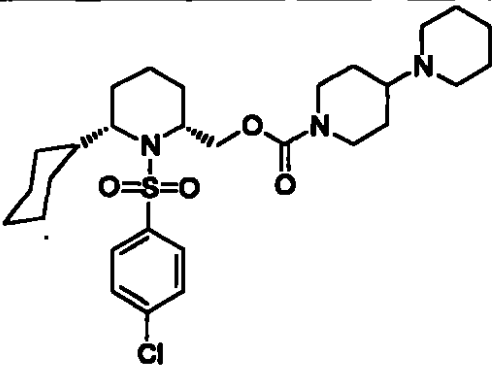
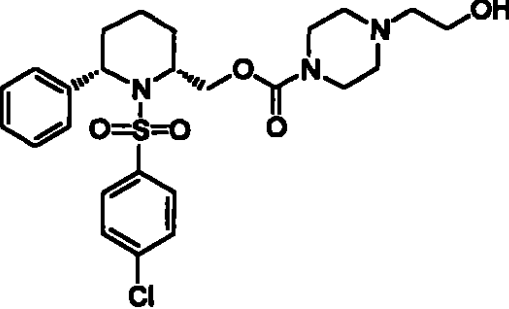
Se muestran los datos NMR en la Tabla 5 más abajo para los compuestos que figuran en la Tabla 4:

TABLA 5

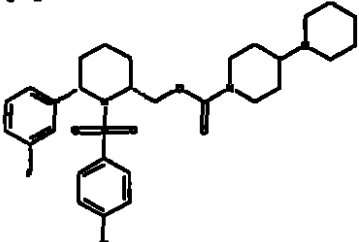
Ejemplo No	Compuesto	NMR
54		1H NMR (CDCl3 300 MHz) δ 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58-7.51 (5H, ser.m.), 7.37-7.24 (3H, ser.m.), 7.07 (1H, br), 6.96 (1H, ancho), 5.22 (1H, d, J=5.5 Hz), 4.91 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.75 (1H, dd, J=6.0, 11.5 Hz), 3.42 (1H, dd, J=6.0, 11.5 Hz), 3.27-3.17

Ejemplo No	Compuesto	NMR
		(1H, m), 3.13-3.05 (1H, m), 2.34 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 1.88 (2H, m), 1.68-1.19 (5H, ser.m.)
55		1H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57-7.50 (4H, ser.m.), 7.36-7.23 (3H, ser.m.), 5.24 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 4.38-4.13 (3H, ser.m.), 3.70 (1H, dd, $J=6.0, 11.0$ Hz), 3.47 (1H, s), 3.42 (1H, dd, $J=9.0, 11.0$ Hz), 2.73 (1H, ancho), 2.53-2.30 (5H, ser.m.), 1.94-1.17 (16H, ser.m.)
57		1H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.84 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.59-7.50 (4H, m), 7.34-7.26 (3H, ser.m.), 5.23 (0.5H, ancho), 5.12 (0.5H, ancho), 4.59 (0.5H, ancho), 4.47-4.32 (1H, m), 4.11 (0.5H, ancho), 3.71

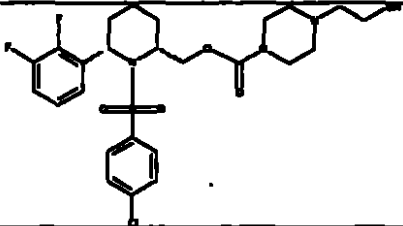
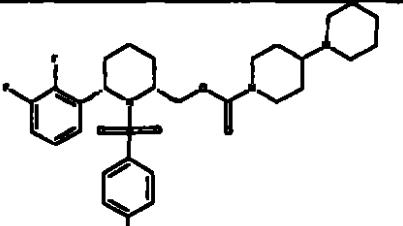
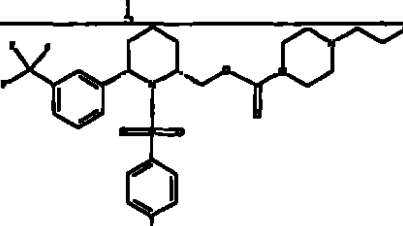
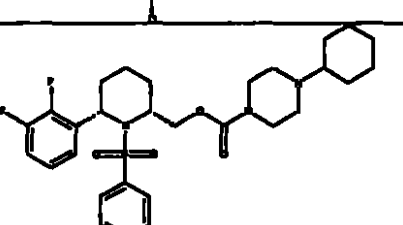
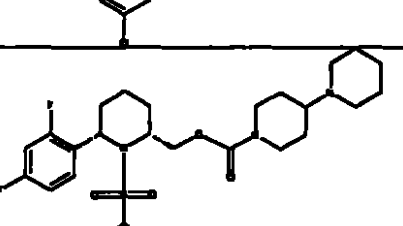
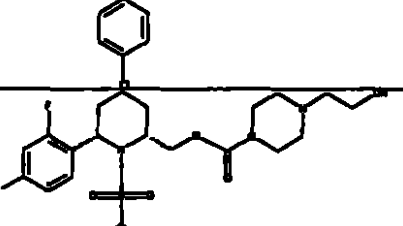
Ejemplo No	Compuesto	NMR
		(1H, d, $J=10.2$ Hz), 3.43 (2H, t, $J=10.5$ Hz), 3.24 (1H, ancho)
58		¹ H NMR (CDCl ₃ 300 MHz) δ 7.83 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.63-7.53 (4H, ser.m.), 7.38-7.27 (3H, ser.m.), 5.18 (1H, m), 4.44 (1H, m), 3.86-3.62 (3H, ser.m.), 3.56-3.30 (2H, ser.m.), 3.00 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.73 (3H, s)
61		¹ H NMR (CDCl ₃ 300 MHz) δ 7.84 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.56-7.51 (4H, ser.m), 7.38 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 5.66 (1H, m), 5.20 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 4.35 (1H, m), 3.70 (1H, dd, $J=11.2, 7.0$ Hz), 3.45-3.0 (3H, ser.m), 3.27-2.96 (5H, ser.m), 2.30 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 2.04-1.2 (12H, ser.m)

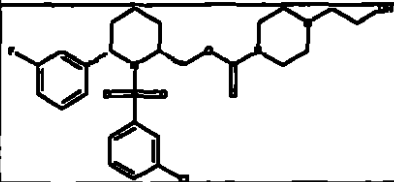
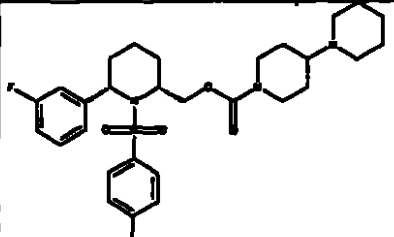
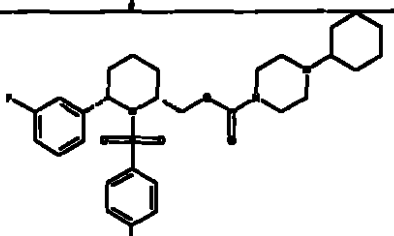
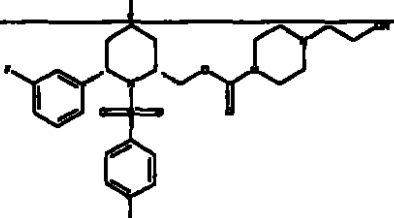
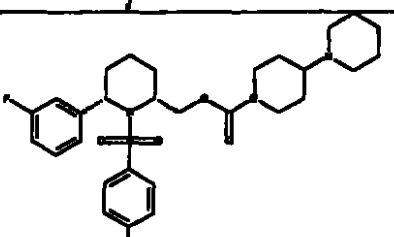
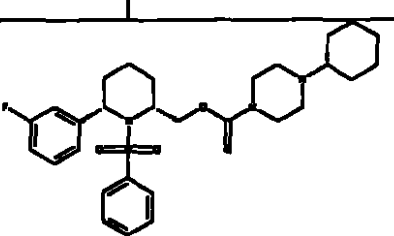
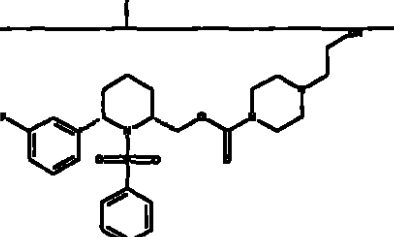
Ejemplo No	Compuesto	NMR
64		1H NMR (CDCl3 300 MHz) δ 7.78 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.29-4.08 (5H, ser.m.), 3.68 (1H, m), 2.76 (2H, m), 2.5-2.35 (5H, ser.m.), 2.10 (1H, d, J=12.6 Hz), 1.85-0.77 (26H, ser.m.)
67		1H NMR (CDCl3 300 MHz) δ 7.85 (2H, d), 7.57-7.50 (4H, ser.m.), 7.37-7.24 (3H, ser.m.), 5.24 (1H, d, J=4.5 Hz), 4.35 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J=11.0, 6.0 Hz), 3.64 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.60-3.45 (4H, ser.m.), 3.43 (1H, dd, J=11.0, 9.3 Hz), 2.61-2.46 (6H, ser.m.), 2.35 (1H, d, J=14.3 Hz), 1.73-1.18 (6H, ser.m.)

También fueron preparados los compuestos siguientes:

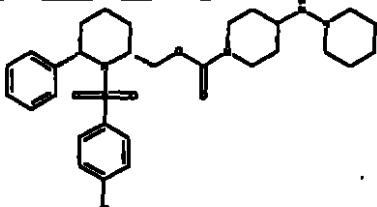
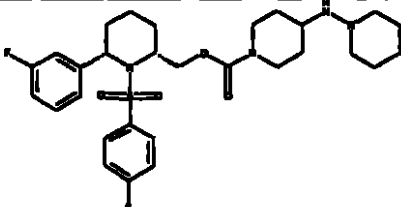
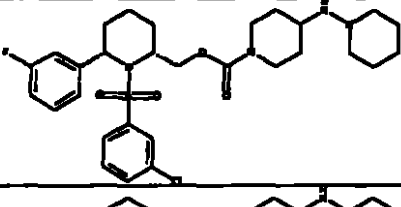
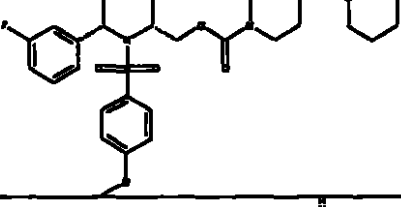
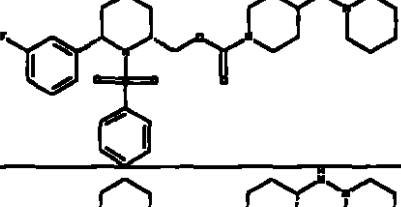
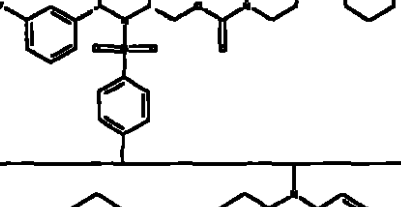
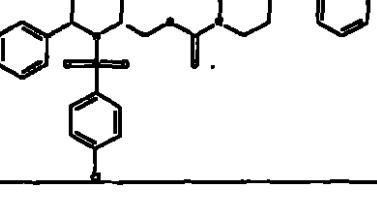
Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-A	[α]₂₀ D = + 51.40 	5,38	578,1

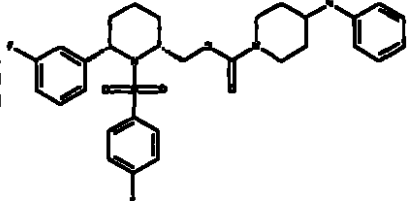
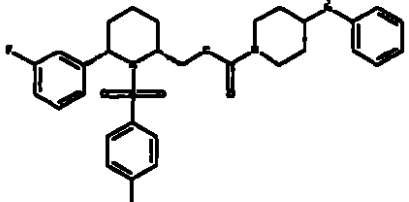
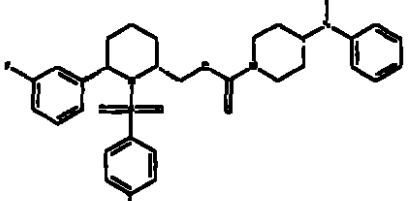
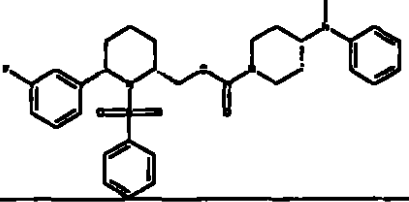
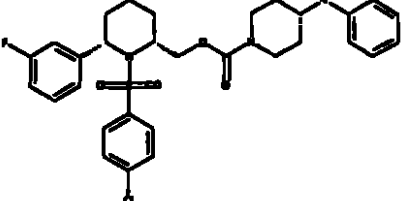
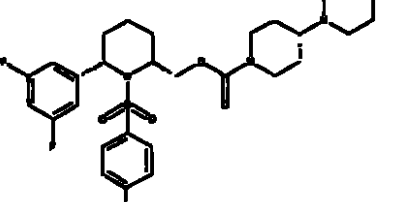
Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-B	[α]_D20= 56,96	5.38	578.1
67-C	56,96	5.52	596.1
67-D	56,96	5.68	628.1
67-E	56,96	5.42	578.1
67-F	56,96	5.48	578.1
67-G	56,96	4.83	540,1

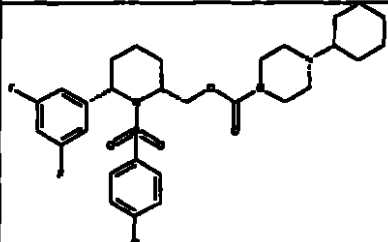
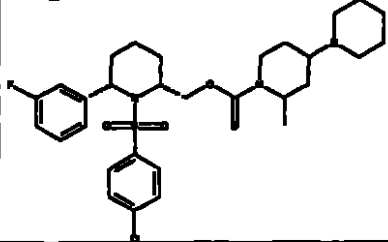
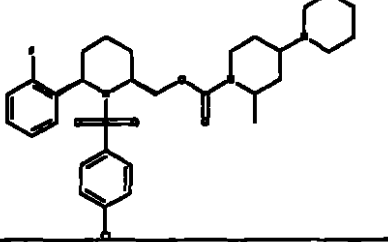
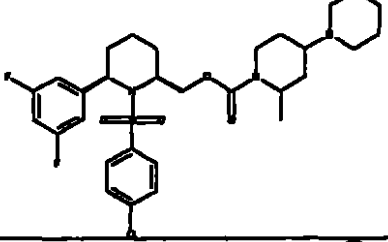
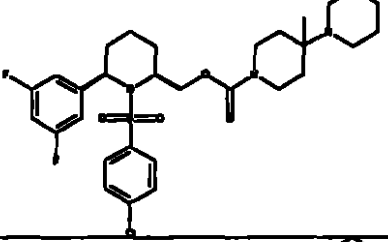
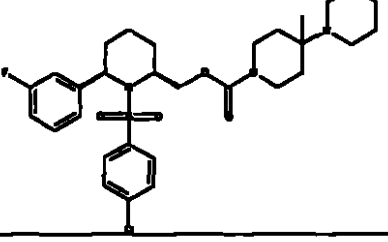
Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-H		4,75	558,1
67-I		5,42	596,1
67-J		5,18	590,1
67-K		5,48	596,1
67-L		5,62	596,1
67-M		4,85	558,1

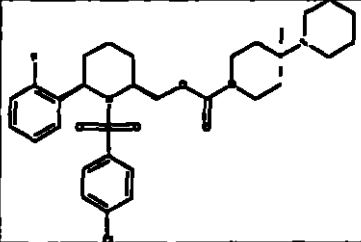
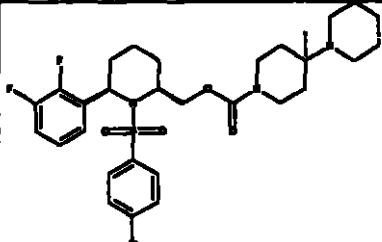
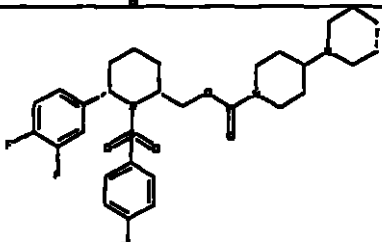
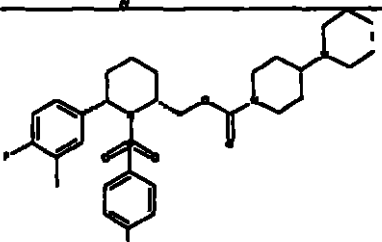
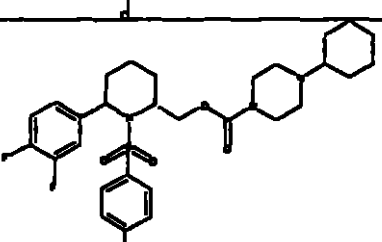
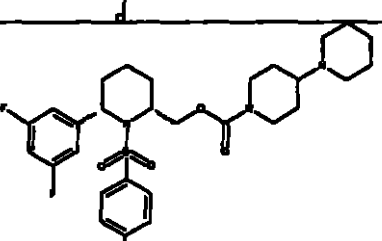
Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-T		5,35	540,1
67-U		5,65	562,1
67-V		5,68	562,1
67-W		5,18	524,1
67-X		5,08	558,3
67-Y		5,18	558,3
67-Z		4,38	520,3

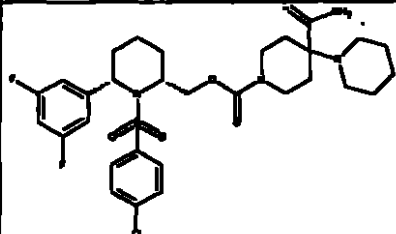
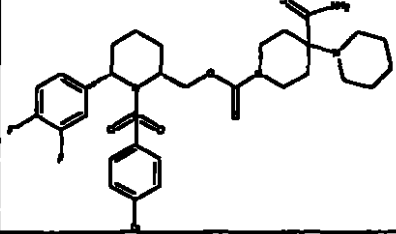
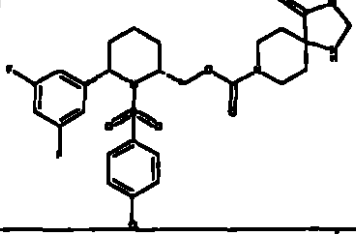
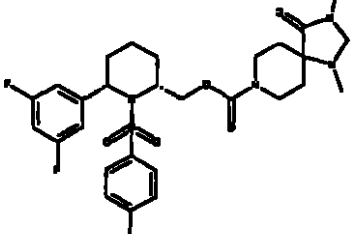
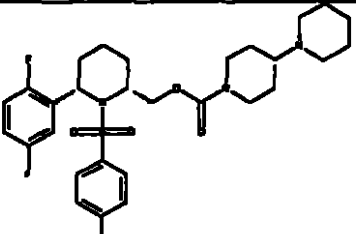
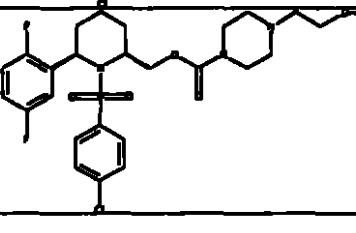
Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-AA		5,32	574,1
67-AB		5,55	574,1
67-AC		4,68	536,1
67-AD		4,68	544,1
67-AE		5,55	544,1
67-AF5		4,61	506,1
67-AG		5,65	608,1

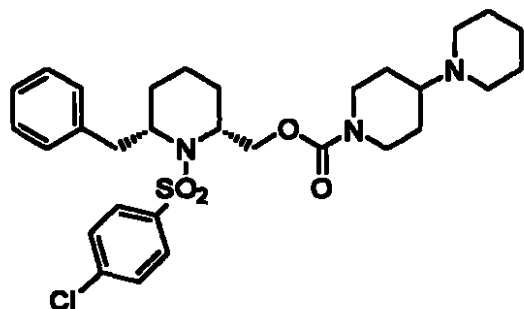
Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-AH		5,38	575,1
67-AI		5,25	577,1
67-AJ		5,38	593,1
67-AK		5,22	589,1
67-AL		5,15	559,1
67-AM		5,35	573,1
67-AN		5,01	582,3

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-AO		4,85	584,3
67-AP		4,85	596,3
67-AQ		5,01	580,3
67-AR		4,78	566,3
67-AS		5,52	600,1
67-AT		5,52	596,1

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-AV		5,52	596,1
57-AW		5,85	578,1
67-AX		5,85	578,1
67-AY		5,82	596,1
67-AZ		5,45	591,1
67-BA		5,92	592,1

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-BB		5,88	592,1
67-BC		5,92	610,1
67-BD		5,72	596,1
67-BE		5,92	592,1
67-BF		5,78	596,1
67-BG		5,42	596,1

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Mas Observada
67-BH		5,35	639,0
67-BI		5,15	639,2
67-BJ		4,65	611,1
67-BK		5,22	611,1
67-BL		5,00	596,1
67-BM		4,50	558,1

Ejemplo 68**Paso 1**

(a) Se enfrió una solución de 1,00 g (4,29 mmol) de 2,6-dibromopiridina en una mezcla de 20 mL de éter y 20 mL de THF a -78°C (se volvió turbida debido a la precipitación parcial). A esto se le agregó en forma de gota 1,86 mL (4,29 mmol) de 2,3 M BuLi, y se agitó la reacción durante 5 minutos.

(b) Se agregó benzaldehído (456 mg, 4,3 mmol) en forma de gota a la mezcla arriba mencionada, y se agitó la reacción en el frío durante 15 minutos, se apagó con NaHCO_3 saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía utilizando un gradiente de 10-30% de acetato de etilo en hexanos como solvente de manera de suministrar 0,85 g de producto aceitoso.

(c) Se calentó una mezcla del producto arriba mencionado, 5 mL de trietilsilano, 5 mL de TFA y 5 mL de DCM a reflujo durante un período de 36 h. Después de evaporar la mayor parte de los volátiles, se re-disolvió el residuo en DCM, se lavó con 1M NaOH, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía utilizando 5% de acetato de etilo en hexanos. Se obtuvo 0,55 g del producto.

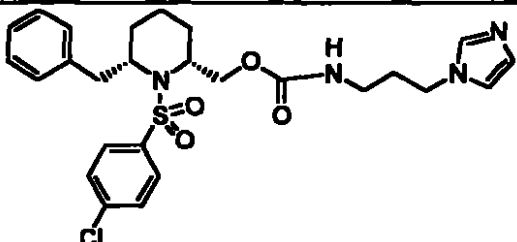
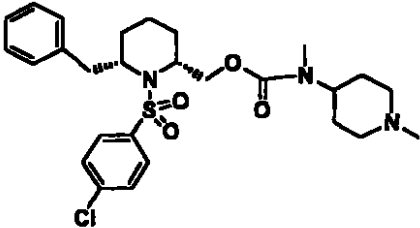
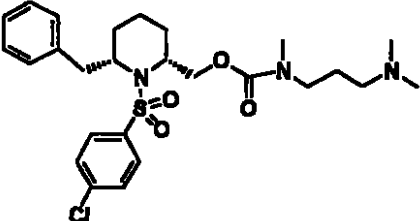
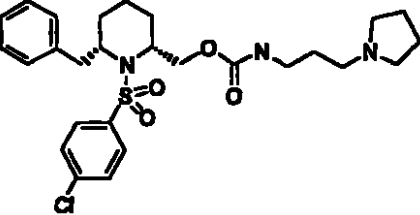
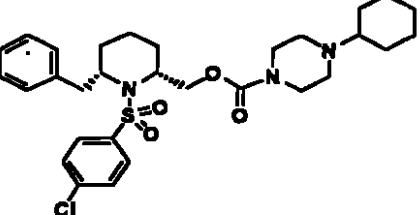
Paso 2

Se convirtió el producto del Paso 1 hasta obtener el compuesto deseado utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 53, Preparaciones A y C. ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) δ 7,75 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,33-7,19 (5H, ser. m.), 4,42-4,22 (4H, ser. m.), 4,14 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,09 (1H,

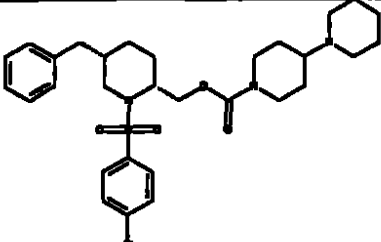
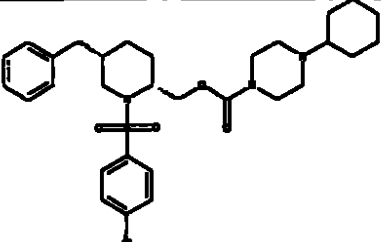
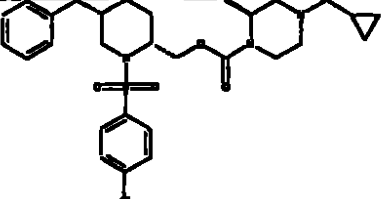
dd, $J = 12,0, 2,7$ Hz), 2,90 (1H, t, $J = 12,0$ Hz), 2,78 (2H, ancho), 2,51-2,37 (5H, ser. m.), 1,84-1,27 (16H, ser. m.); MS (ES) m/e 574,1 ($M + H$)⁺.

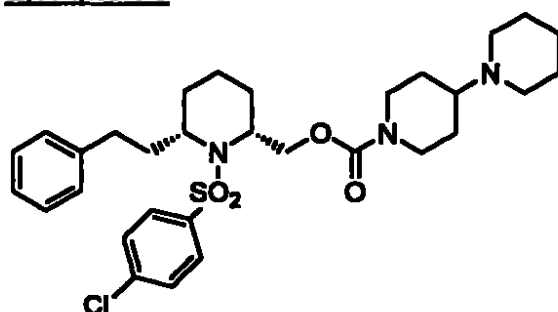
Se prepararon los compuestos que figuran en la Tabla 6 siguiendo procedimientos similares a aquellos del Ejemplo 68.

Tabla 6

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
69		531.1
71		534.1
72		522.1
73		534.1
74		574.1

También se prepararon los siguientes compuestos:

	Tiempo de Retención (en min)	Masa Observada	
	5,35	574,3	628326
	5,38	574,3	628327
	5,05	560,3	629247

Ejemplo 75**Paso 1**

Se agregó 5,6 mL (40 mmol) de trietilamina, 701 mg (1 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$, 95 mg (0,5 mmol) de CuI, y una mezcla de fenilacetileno en 20,0 mL de DCM a una solución de 5,0 g (21,4 mmol) de 2,6-dibromopiridina en 50,0 mL de DCM. Se agitó la mezcla oscura durante toda la noche, se lavó con hidróxido de amonio concentrado, se secó, se concentró y se cromatografió. Se

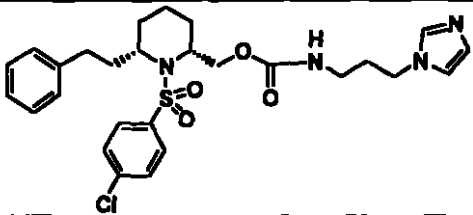
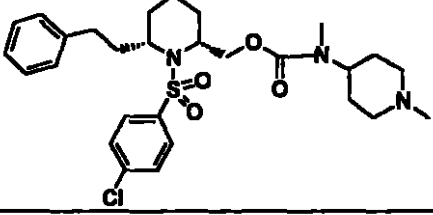
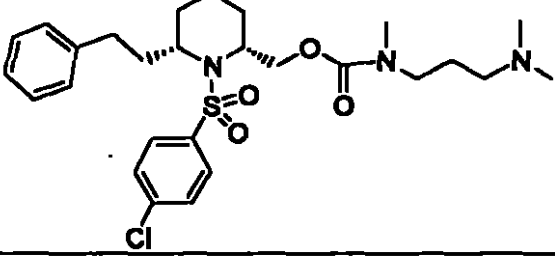
identificaron las fracciones que contenían el producto deseado de mono-sustitución de bromo por MS ($m/z=258,1$), con lo cual se obtiene 2,41 g.

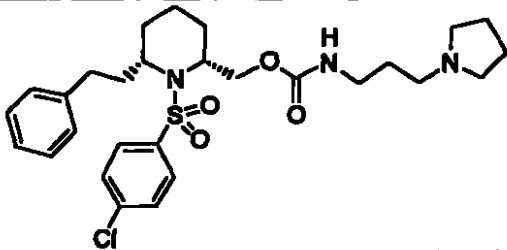
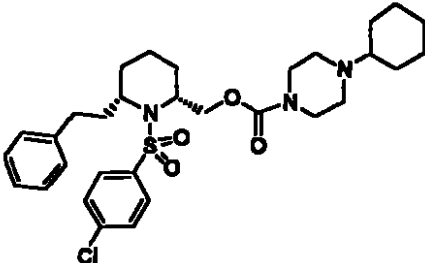
Paso 2

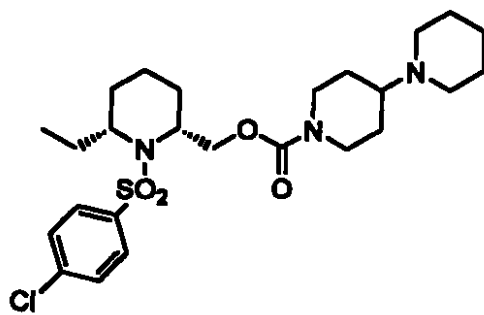
Se convirtió el producto del Paso 1 en el compuesto deseado utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 53, Preparaciones A y C. ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) δ 7,73 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) 7,31-7,16 (5H, ser. m.), 4,30 (4H, m), 4,13 (1H, m), 3,97 (1H, m), 2,73 (4H, m), 2,42 (5H, m), 2,04 (1H, m), 1,78-1,15 (17H, ser. m.); MS (ES) m/e 588,1 ($M + H$) $^+$.

Se prepararon los compuestos que figuran en la Tabla 7 siguiendo procedimientos similares a aquellos del Ejemplo 75.

Tabla 7

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
76		545.1
78		548.1
79		536.1

80		548.1
51		588.1

Ejemplo 82**Paso 1**

Se agregó 9,2 mL (21 mmol) de 2,3 M solución de n-BuLi en hexanos, seguido de 2,3 mL (30 mmol) de DMF a una solución de 5,0 g (21,2 mmol) de 2,6-dibromopiridina en THF a -78 °C. Se agitó la mezcla durante 45 minutos en el frío, se apagó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con acetato de etilo y se purificó el producto por cromatografía de columna (3% acetato de etilo en hexanos) para suministrar con lo cual se obtiene 1,13 g de 2-bromo-6-formilpiridina.

Paso 2

(a).- Se calentó una mezcla que contenía 750 mg (4,05 mmol) del producto del Paso 1, 1,41 g (4,46 mmol) de viniltributilestaño, 231 mg (0,2 mmol) de Pd(PPh₃)₄, y 5,0 mL de DMF durante 12 h a 90 °C. Se evaporaron los volátiles, y se purificó el residuo por cromatografía (3-5% acetato de etilo en hexanos) con lo cual se obtiene 360 mg de 2-formil-6-vilipiridina.

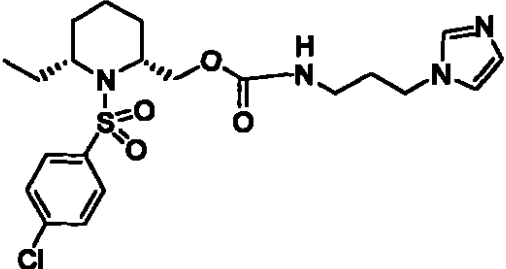
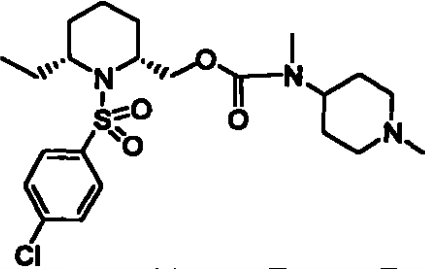
(b) Se hidrogenó el producto arriba mencionado a 50 psi (3,5 kg/cm²) en PtO₂ catalítico, utilizando 1,3 mezcla de AcOH y MeOH como solvente de manera de obtener 87 mg de producto reducido.

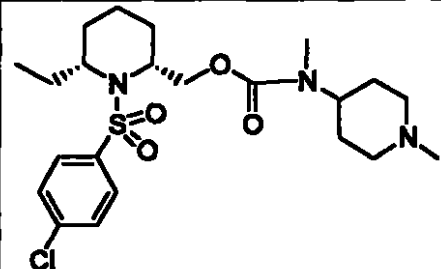
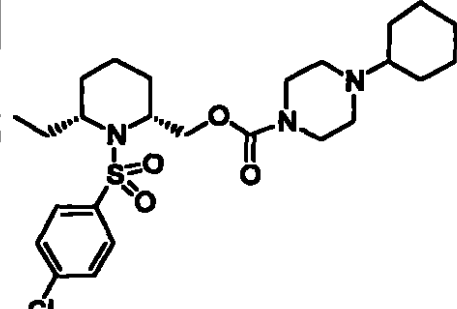
Paso 3

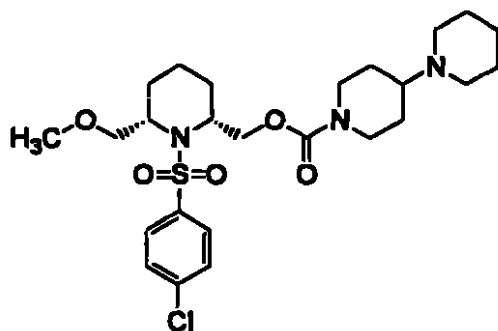
Se convirtió el producto del Paso 2 en el compuesto deseado, utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 53, Preparación C. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7,77 (2H, D, J = 8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 4,29-4,22 (4H, ser. m.), 4,05 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,77 (2H, ancho), 2,50-2,37 (5H, ser. m.), 1,83-1,70 (6H, ser. m.), 1,62-1,10 (12H ser. m.), 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz); MS (ES) m/e 512,1 (M + H)⁺.

Se prepararon los compuestos que figuran en la Tabla 8 siguiendo procedimientos similares a aquellos del Ejemplo 82.

Tabla 8

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
83		469,1
85		472,1

86		472,1
87		512,1

Ejemplo 88**Paso 1**

Se agrega borohidruro de sodio (3,03 g; 80 mmol) en forma de porción a una solución de 2,6-piridinadicarboxilato metilo éter (19,52 g; 100 mmol) en metanol anhidro enfriado en hielo (300 mL) y luego se agita la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agrega otro 1,0 g de borohidruro de sodio a la mezcla y se agita la mezcla reactiva durante unos 30 minutos adicionales. Después de la concentración, se diluye el crudo en agua y CH_2Cl_2 y se extrae con CH_2Cl_2 . Se secan las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , se concentra y se somete el residuo a cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) con lo cual se obtiene 11,09 g (66%) de alcohol, en la forma de un sólido de color blanco.

Paso 2

Se agrega NaH al 60% en aceite mineral (2,60 g; 64,6 mmol) seguido de dimetilsulfato (6,60 mL; 70 mmol) a una solución de alcohol (9,00 g; 53,8 mmol) en THF anhidro (200 mL) a 0 C y se agita la reacción durante 2 h a 35 C. Después de la concentración, se diluye el crudo en agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Se secan las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , se concentra, y se somete el residuo a cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /MeOH 95:5). Se disuelve el producto purificado en CH_2Cl_2 /MeOH, se trata con un exceso de 1 N HCl en Et_2O y se concentra para suministrar 11,5 g (98%) de piridina intermedia, en la forma de una sal clorhidrato.

Paso 3

Se hidrogena una mezcla de piridina intermedia (11,50 g; 52,8 mmol) y óxido de platino (IV) (1 g) en etanol durante 16 h a 40 psi (2,8 kg/cm²), se filtra en Celite y se concentra de manera de obtener 11,60 g de piperidina amina cruda, en la forma de un sólido de color blanco.

Paso 4

Se agrega lentamente hidruro de aluminio y litio 1 N en THF (200 mL; 200 mmol) a una suspensión de piperidina amina (11,60 g; 52,1 mmol) en THF anhidro (50 mL) a 0 C, luego se deja que la reacción se caliente a temperatura ambiente y se agita 1 h adicional. Se apaga la mezcla reactiva con un exceso de AcOEt, se diluye en solución NaOH acuosa 0,5 N, y se extrae con AcOEt y CH_2Cl_2 . Se secan las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 y se concentra para suministrar 8,3 g de piperidina cruda alcohol, en la forma de un aceite.

Paso 5

Se agita una solución de piperidina alcohol (8,3 g; 52,1 mmol), cloruro de ter-butildimetilsililo (8,6 g; 57,3 mmol) y trietilamina (8,7 mL; 62,5 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (100 mL) durante 16 h a 60 C. Se diluye la mezcla de la reacción en una solución acuosa de Na_2SO_4 , 0,5 N, se concentra y se somete el

residuo a cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5 a 70:30) de manera de obtener 5,0 g (35%) de piperidina O-protegida, en la forma de un aceite.

Paso 6

Se agita una solución de piperidina O-protegida (2,50 g; 9,14 mmol), cloruro 4-clorobenzenosulfonilo (2,90 g; 13,7 mmol) y trietilamina (1,53 mL; 11 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (25 mL) durante 3 h a 60 °C y luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de la reacción en una solución acuosa de NaOH 0,5 N y se extrae con CH_2Cl_2 . Se secan las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , se concentra y se somete el residuo a cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2) para suministrar 3,72 g (90%) de sulfonamida O-protegida, en la forma de un aceite.

Paso 7

Se agrega TBAF 1 N en THF (16,6 mL; 16,6 mmol) a una solución de sulfonamida O-protegida (3,70 g; 8,3 mmol) en THF anhidro (50 mL) y se agita la reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de la concentración, se diluye el crudo en una solución acuosa de NaHCO_3 al 5 %, y se extrae con CH_2Cl_2 . Se secan las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , se concentra y se somete el residuo a cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2) con lo cual se obtienen 2,50 g (93%) de un alcohol sulfonamida en forma de un aceite: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,40-3,70 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,40-1,70 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H); HRMS (MH^+) 334,0883.

Paso 8

Se agrega lentamente trietilamina (1,20 mL; 8,25 mmol) a una solución de sulfonamida alcohol (2,50 g; 7,50 mmol) y cloroformato de p-nitrofenilo (1,70 g; 8,25 mmol) en THF anhidro (30 mL) y se agita la reacción durante toda la noche a

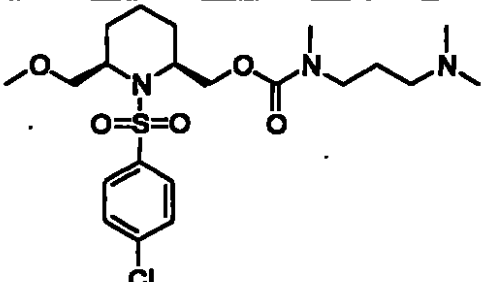
temperatura ambiente. Después de la concentración, se somete el residuo a cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: hexanos/AcOEt 90:10) con lo cual se obtiene 3,70 g (99%) de p-nitrofenilcarbonato de sulfonamida, en la forma de una espuma.

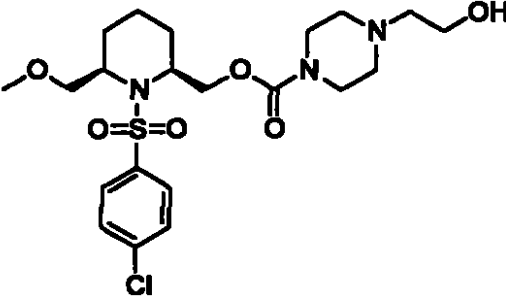
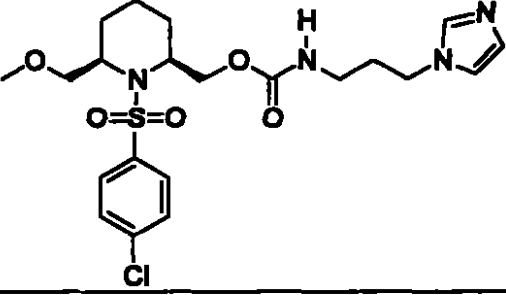
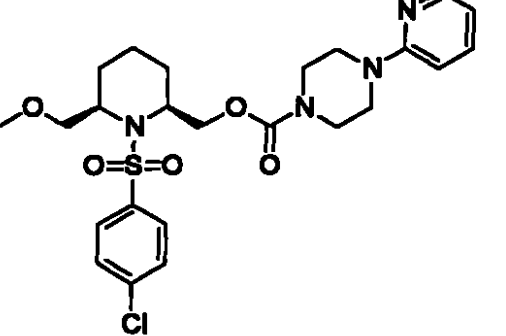
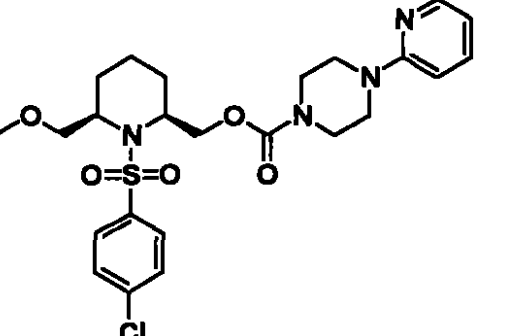
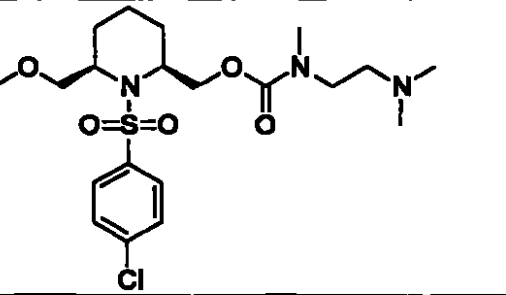
Paso 9

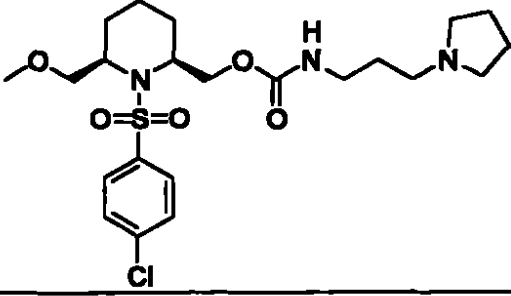
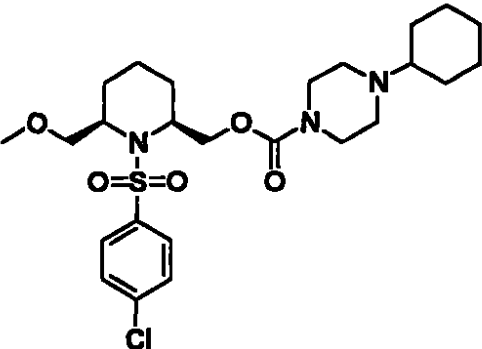
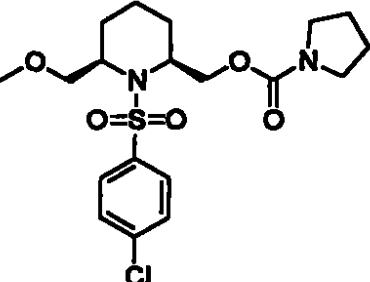
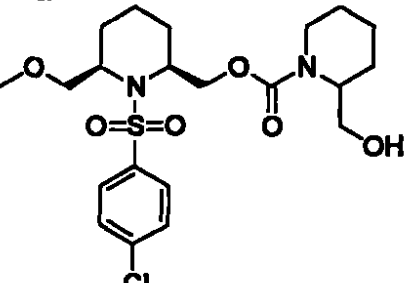
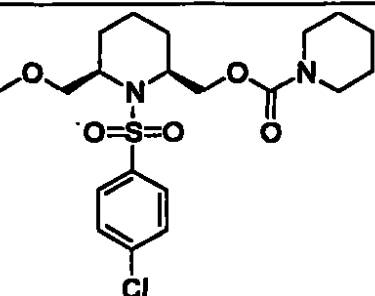
Se agita una solución de p-nitrofenilcarbonato de sulfonamida (50 mg; 0,10 mmol) y 4-piperidinopiperidina (84 mg; 0,50 mmol) en 1,2-dicloroetano durante toda la noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de la reacción en una solución acuosa 0,5 N de NaOH y CH₂Cl₂, y se somete directamente la capa orgánica a cromatografía preparativa en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂) y luego se trata con HCl 1 N seco en Et₂O de manera de obtener 7 mg del producto: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,15-4,35 (m, 4H), 3,85-4,00 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,65-2,90 (m, 2H), 2,10-2,60 (m, 6H), 1,80-1,90 (d ancho, 2H), 1,00-1,80 (m, 12 H); HRMS (MH⁺) 528,2305.

Se prepararon los compuestos que figuran en la Tabla 9 siguiendo procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 88.

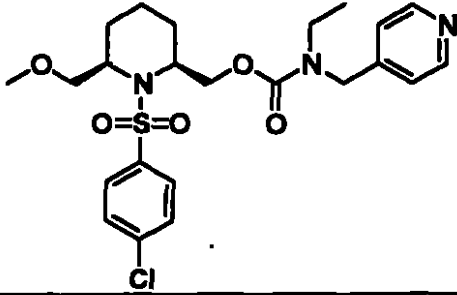
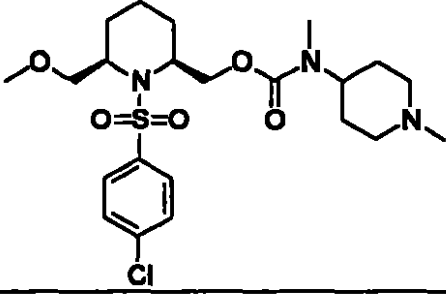
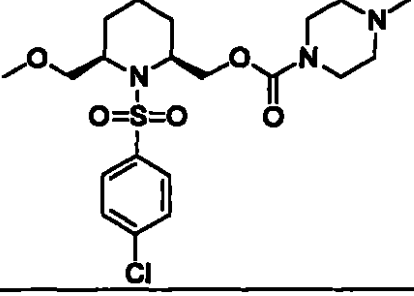
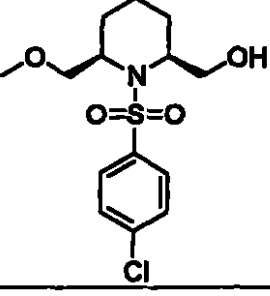
Tabla 9

Ejemplo No..	Compuesto	Espectro de Masa de Alta Resolución
89		476,1985

Ejemplo No..	Compuesto	Espectro de Masa de Alta Resolución
90		490,1776
91		485.1630
92		523,1792
93		460,1440
94		462.1656

Ejemplo No..	Compuesto	Espectro de Masa de Alta Resolución
95		488,1989
96		528,2304
97		431,1413
98		475.1661
99		445,1568

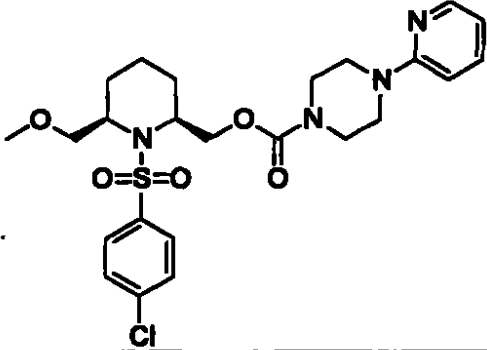
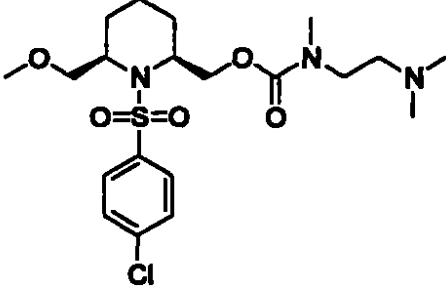
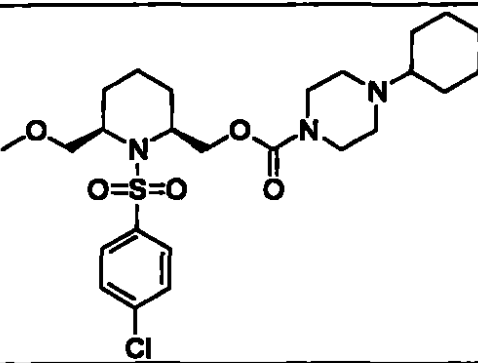
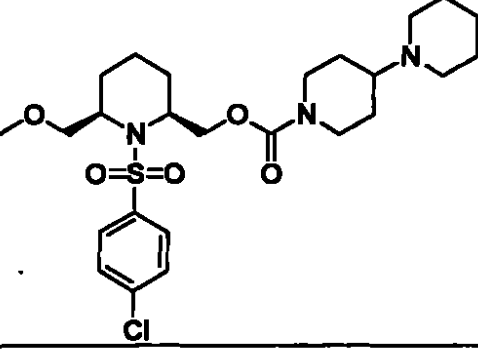
105
194

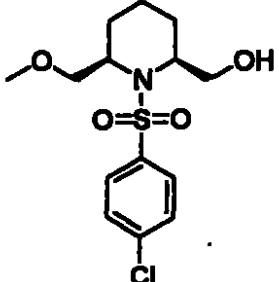
Ejemplo No..	Compuesto	Espectro de Masa de Alta Resolución
101		496,1679
102		488,1986
103		460,1677
104		334,0883

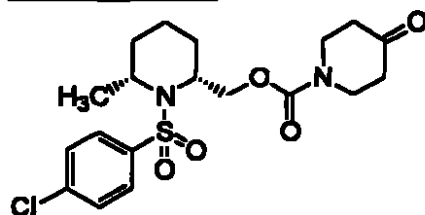
Los datos NMR para los compuestos que figuran en la Tabla 9 se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Ejemplo No	Compuesto	NMR (δ)
------------	-----------	---------

Ejemplo No	Compuesto	NMR (δ)
92		8.19 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H), 6.60- 6.75 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.40-3.75 (m, 10H), 3.35 (s, 3H), 1.50- 1.80 (m, 3H), 1.05-1.40 (m, 3H)
94		7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.35 (m, 2H), 3.90- 4.05 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.45-1.80 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.13 (m, 1H)
96		7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.35 (m, 2H), 3.90- 4.00 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.45-2.65 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 1.45-1.90 (m, 6H), 1.00-1.40 (m, 10H)
100		7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.85- 4.00 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.65-2.90 (m, 2H), 2.10- 2.60 (m, 6H), 1.80-1.90 (br d, 2H), 1.00-1.80 (m, 12H)

Ejemplo No	Compuesto	NMR (δ)
104		7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.40-3.70 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.40-1.70 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 3H)

Ejemplo 105**Preparación A****Paso 1**

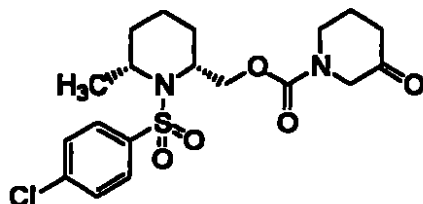
Tratar el producto 4-nitrofenilcarbonato del Ejemplo 1, Paso 4-a (1,26 g) en metanol (50 mL) con 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano (0,76 mL) y agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 66 h. Concentrar la mezcla de la reacción *in vacuo* y separar el residuo entre acetato de etilo / solución al 10 % de hidróxido de sodio. Extraer la solución de acetato de etilo (EtOAc) con agua, y luego con salmuera. Concentrar la solución EtOAc seca (MgSO_4) *in vacuo* de manera de obtener un aceite amarillo pálido (1,26 g). Cromatografiar este aceite en placas de gel de sílice (8, 1000 μ) utilizando EtOAc:hexano 1:3 como eluyente (dos eluciones) de manera de suministrar el compuesto del título, en la forma de un aceite incoloro (1,11 g).

Paso 2

Agregar ácido trifluoracético (TFA) al 40 % en agua (8 mL) al producto del Paso 1 (1,10 g) en diclorometano (20 mL) y agitar la mezcla resultante durante 4 h. Agregar un adicional de 40% de TFA en agua (6 mL). Después de 2 h, agregar

TFA al 40 % en agua (3 mL). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Separar la mezcla de la reacción. Separar el agua solución de diclorometano y luego la solución de bicarbonato de sodio. Concentrar la solución de diclorometano seca (MgSO_4) *in vacuo* para suministrar una espuma incolora. Cromatografiar esta espuma en placas de gel de sílice (8, 1000 μ) utilizando EtOAc:hexano 1:3 como eluyente, con lo cual se obtiene el compuesto del título (0,80 g).

Preparación B

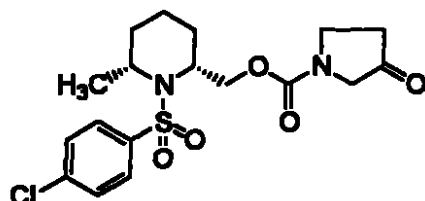


Paso 1

Tratar el producto de 4-nitrofenilcarbonato del Ejemplo 1, Paso 4-a (0,100 g) en metanol (55 mL) con 3-hidroxipiperidina (0,060 g, liberado de la sal clorhidrato) y agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Concentrar la mezcla de la reacción *in vacuo* y separar el residuo entre acetato de etilo / solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 %. Extraer la solución de acetato de etilo (EtOAc) con agua, y luego c salmuera. Concentrar la solución de EtOAc seca (MgSO_4) *in vacuo* para suministrar el compuesto del título, en la forma de un aceite incoloro (0,10 g). aso 2

Tratar el producto del Paso 1, en acetona (5 ml) con Reactivo de Jones (0,40 mL) durante 40 minutos a temperatura ambiente. Apagar la mezcla de la reacción con MeOH (2 mL), filtrar, y diluir con diclorometano. Extraer la mezcla orgánica con salmuera. Concentrar la solución seca (MgSO_4) *in vacuo* hasta obtener un residuo (0,070 g). Cromatografiar este residuo en placas de gel de sílice (1, 1000 μ) utilizando EtOAc:hexano 1:3 como eluyente con lo cual se obtiene el compuesto del título (0,040 g).

Preparación C



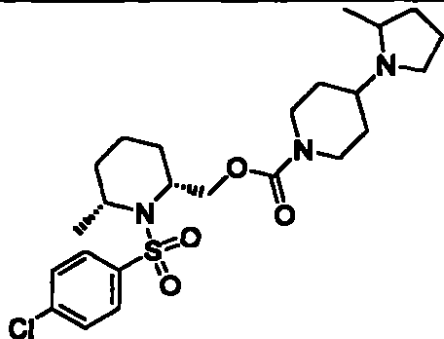
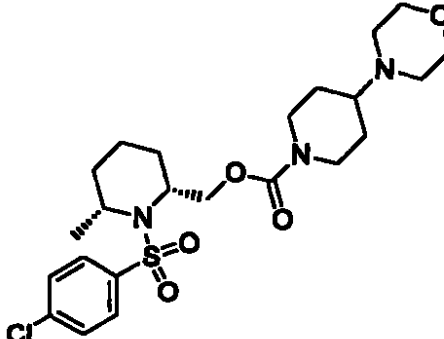
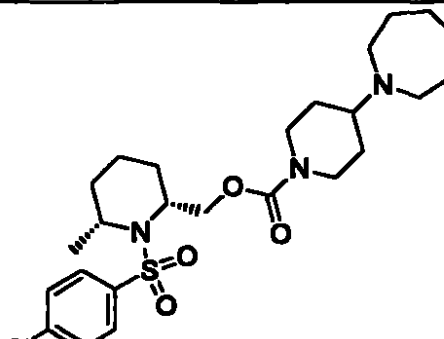
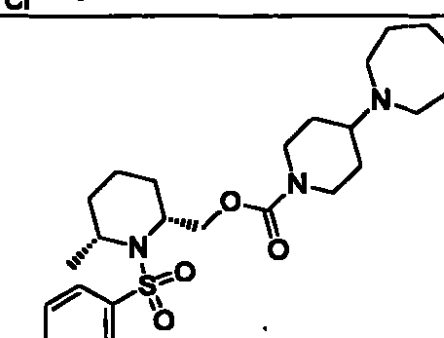
Se sigue esencialmente el procedimiento como el de la Preparación B, pero comenzar con 3-hidroxipirrolidina (0,060 g) con lo cual se obtiene el compuesto del título (0,030 g).

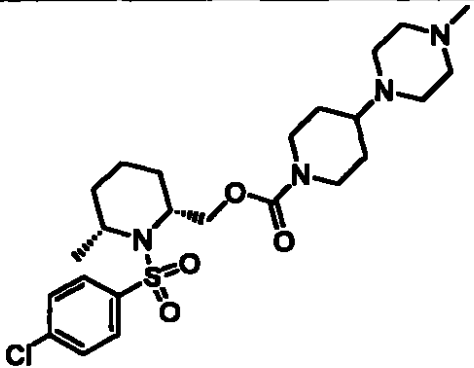
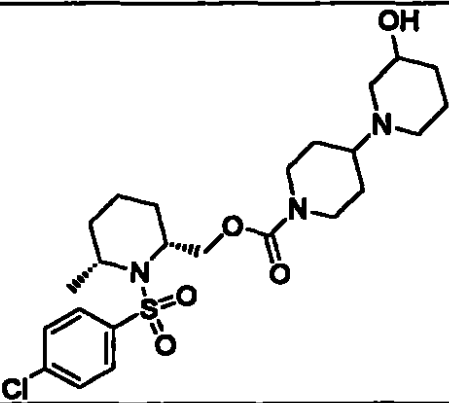
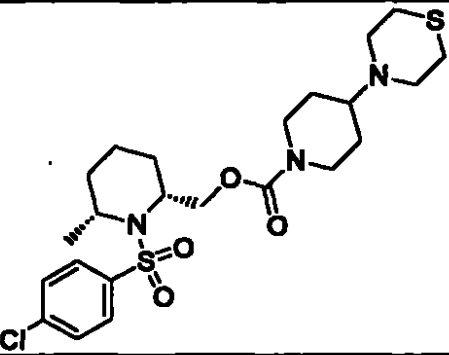
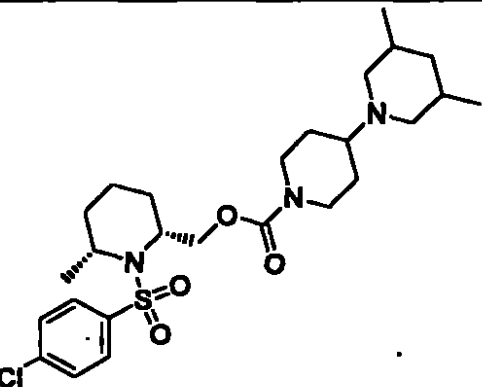
Preparación D

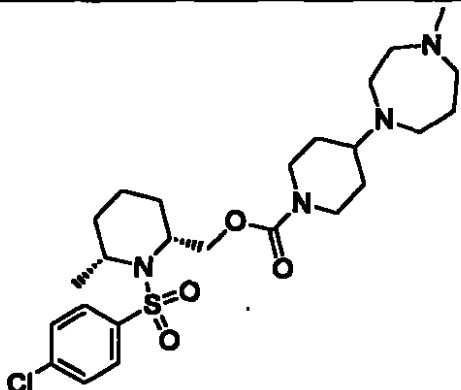
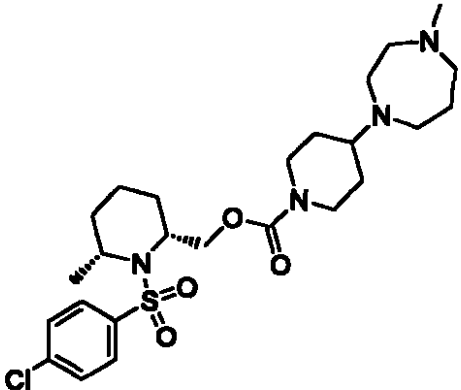
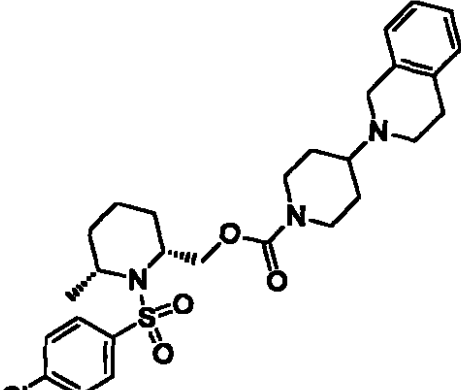
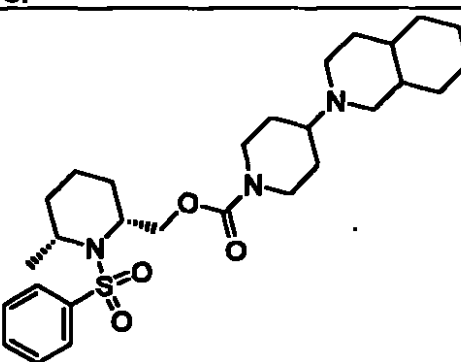
Se preparan los compuestos que figuran en la Tabla 11 de las cetonas y aminas apropiadas, siguiendo el procedimiento descrito más abajo. Las cetonas y aminas utilizadas serán evidentes para aquellos expertos en el arte de los compuestos que figuran en la Tabla 11.

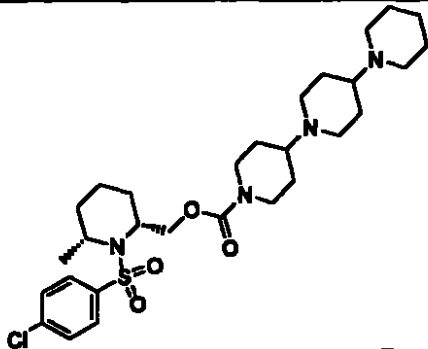
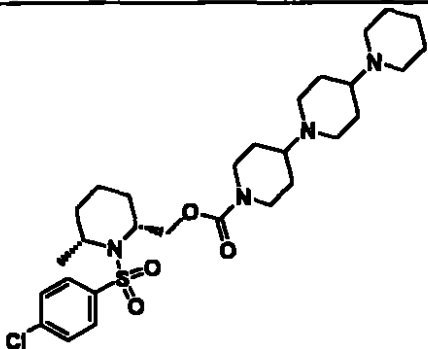
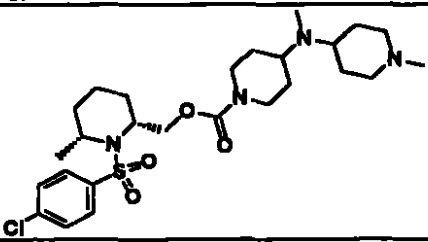
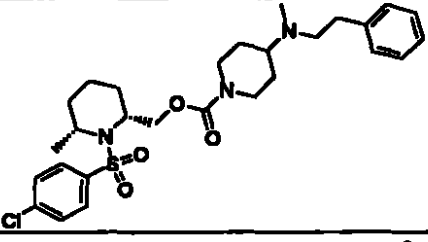
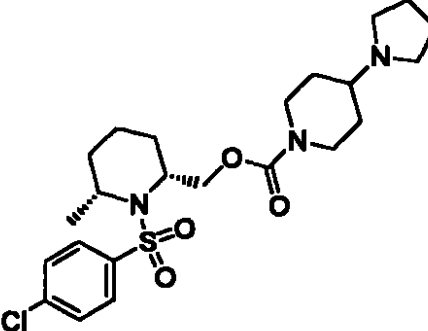
Utilizando los Bohdan Miniblocks (cartucho de 6 mL), dispensar las cetonas de las Preparaciones A, B ó C (0,010 g) en MeOH:AcOH 9:1 (1 mL). Agregar aminas (1,2 equiv.) seguido de resina de MP-cianoborohidrido (~ 2 equiv, 20 a 30 mg., 2,37 mmol/g, Argonaut). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 h. Agregar resina de PS-isocianato (50 – 60 mg, 4 equiv. 1,44 mmol/g, Argonaut). Después de 4 h, agregar resina de PS-isocianato adicional (90-100 mg) y dejarla bajo agitación durante toda la noche. Filtrar de bloque Bohdan a bloque y lavar el residuo con MeOH (1 mL). Agregar resina MP-TsOH (~ 4 equiv., 1,46 mmol/mg, Argonaut) para obtener un material filtrado, seguido por dicloroetano (1 mL). Agitar durante 2-4 h. Drenar y lavar con MeOH (1 mL, 3 veces). Agregar 2M NH₃/MeOH (1,5 mL), agitar durante 30 minutos. Drenar en ampollas. Agregar 2M NH₃/MeOH (2 mL) y agitar durante 10 minutos y escurrir. Extraer el solvente de manera de obtener los productos que figuran en la Tabla 11.

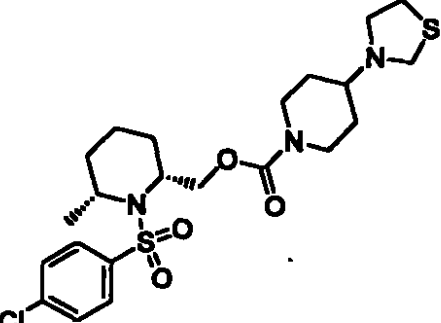
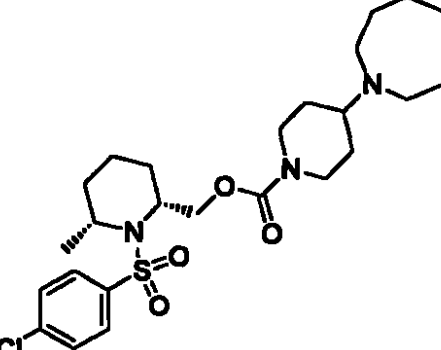
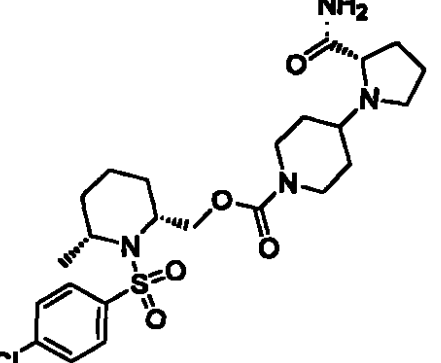
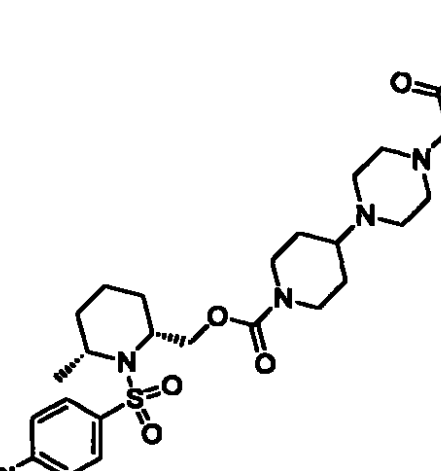
TABLA 11

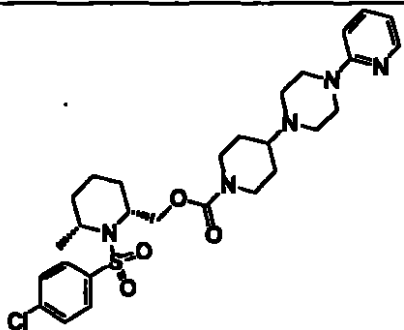
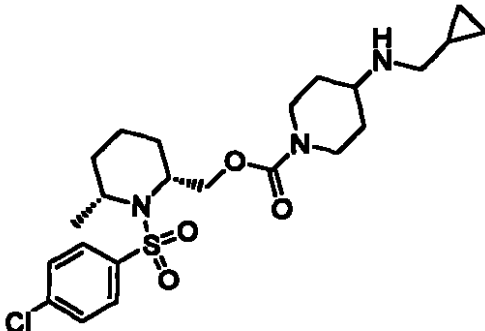
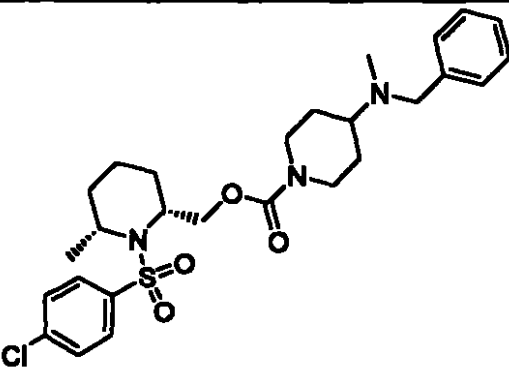
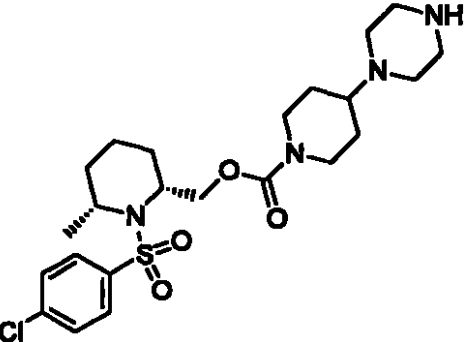
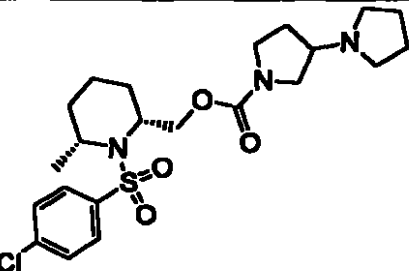
Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
106		498
107		500
108		500
109		512

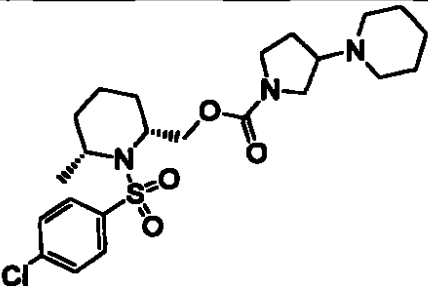
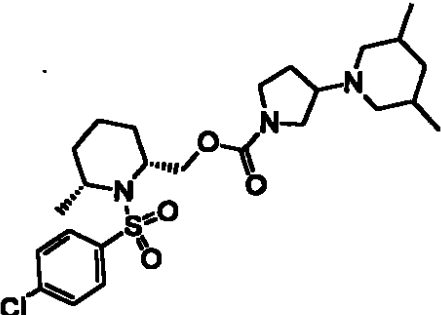
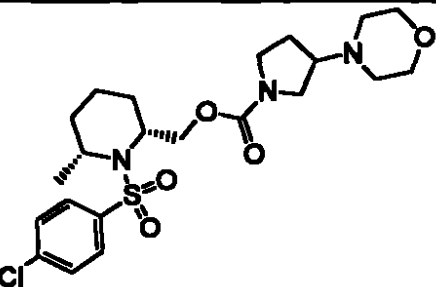
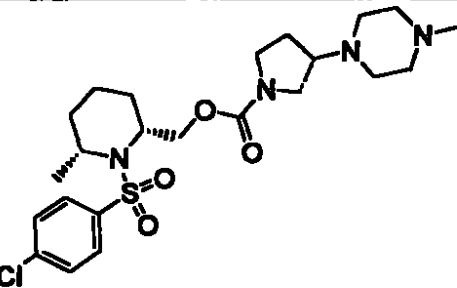
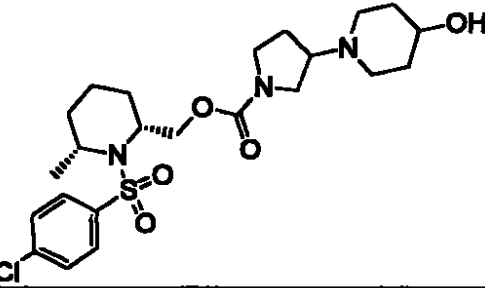
Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
110		513
111		514
112		516
113		526

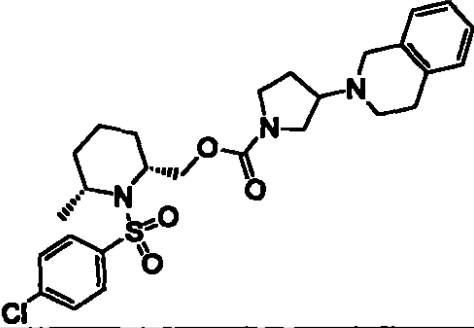
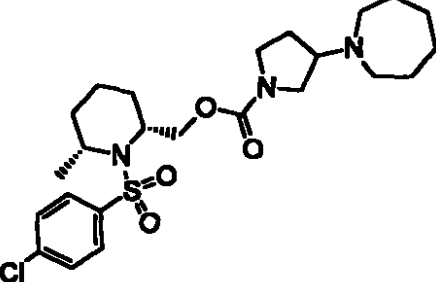
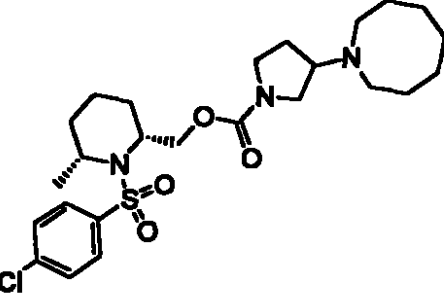
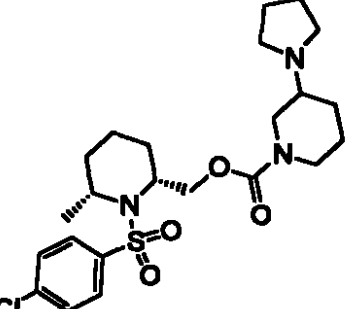
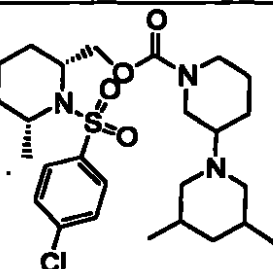
Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
114		527
115		541
116		546
117		552

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
118		581
119		527
120		541
121		548
122		484

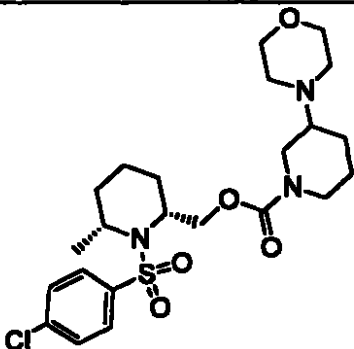
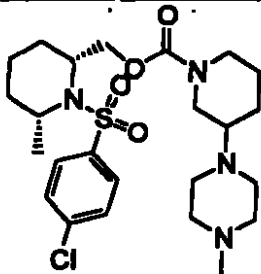
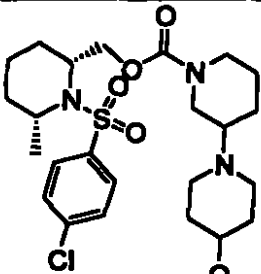
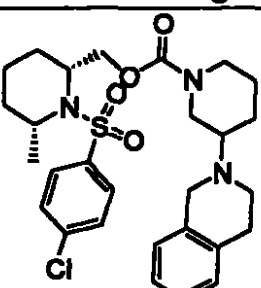
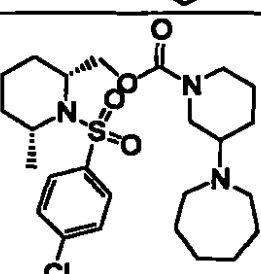
Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
123		502
124		526
125		527
126		585

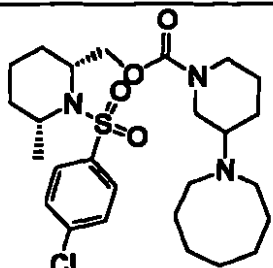
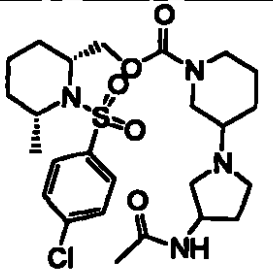
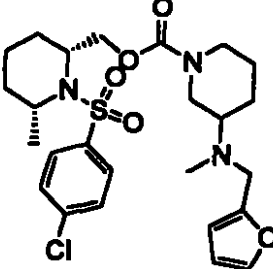
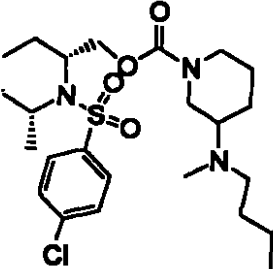
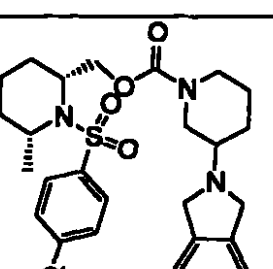
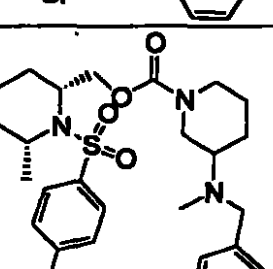
Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
127		576
128		484
129		534
130		498
131		470

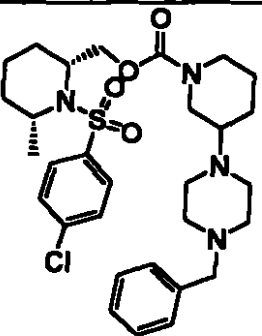
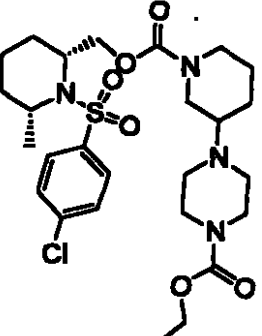
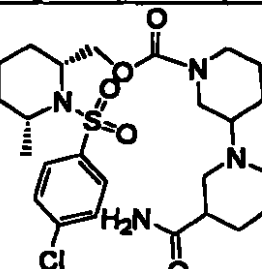
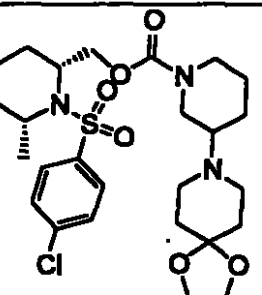
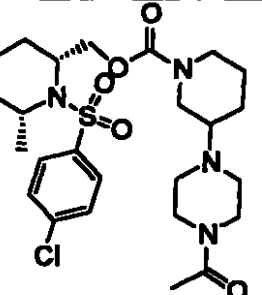
Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
132		484
133		512
134		486
135		499
136		500

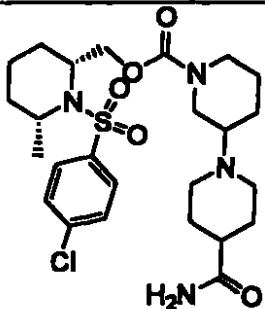
Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
137		532
138		498
139		512
140		464
141		526

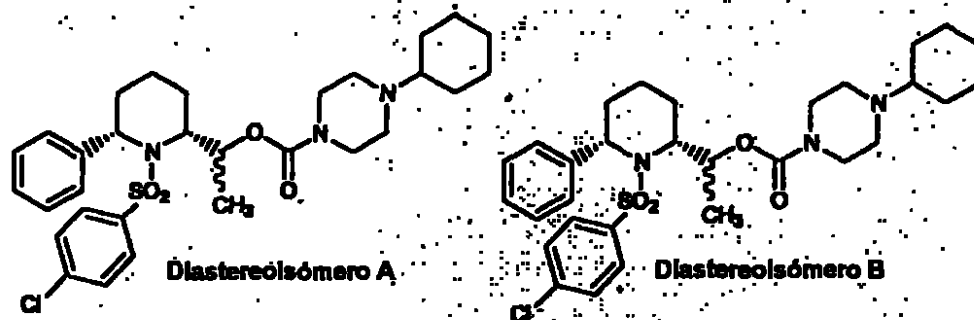
198
197

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
142		500
143		513
144		514
145		546
146		512

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
147		526
148		541
149		524
150		548
151		532
152		534

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
153		589
154		571
155		541
156		556
157		541

Ejemplo No.	Compuesto	Espectro de Masa
158		541

Ejemplo 159**Paso 1**

A una solución de 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-6-fenil-piperidin-2-il-metanol preparado de acuerdo con el Ejemplo 53 Preparación C Paso 1 (300 mg; 0,82 mmol) en DCM (8ml) se agregó periodinano de Dess-Martin (850 mg; 2,0 mmol) seguido de bicarbonato de sodio (100 mg) y dos gotas de agua. Se revolvió la mezcla durante una noche a temperatura ambiente y luego se la enfrió durante 20 minutos con Et₂O (20 mL), NaHCO₃ saturado y tiosulfato de sodio (2,0 g). La mezcla reactiva se extrajo con Et₂O, se secó con Na₂SO₄ y se la concentró con lo cual se obtienen 232 mg (78 %) de 1-(4-cloro-bencenosulfonil)-6-fenil-piperidina-2-carbaldehído en forma de aceite.

Paso 2

A una solución del producto del paso 1 (232 mg; 0,64 mmol) en THF (6 mL) a una temperatura de 0°C se le agregó una solución de bromuro de metilo magnesio 3 N en Et₂O (0,27 mL; 0,83 mmol) y se dejó entibiar la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en cloruro de amonio

saturado, se extrajo con DCM y se secó sobre Na₂SO₄. Luego de la concentración de los solventes, el residuo se purificó por medio de cromatografía sobre sílice gelatinosa (eluyente: hexanos /EtOAc 8:2) de manera de obtener 240 mg (100%) de 1-[1-(4-cloro-bencenosulfonil)-6-fenil-piperidin-2-il]-etanol en forma de una mezcla de diastereoisómeros de aproximadamente 4,5:1.

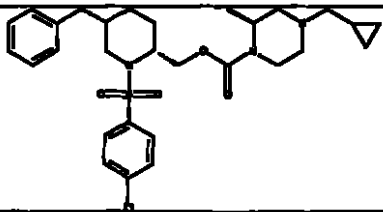
Paso 3

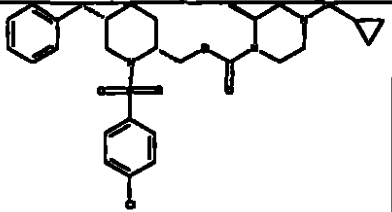
El producto del paso 2 se convirtió en los compuestos del título de acuerdo con el Paso 4 del Ejemplo 1, utilizando N-ciclohexilpiperazina en la última etapa a título como la amina. Los diastereoisómeros se separaron en la última fase por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente hexanos /EtOAc 8:2) para lograr, en orden de elución:

(i) Diastereoisómero A: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 1H), 5,25 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,35-4,50 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 4H), 2,15-2,60 (m, 5H), 1,70-2,05 (m, 5H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,00-1,45 (m, 9H), 0.99 (d, J = 4,5 Hz, 2H); HRMS (MH⁺) 574,2500.

(ii) Diastereoisómero B: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7,45-7,60 (m, 4H), 7,25-7,40 (m, 3H), 5,23 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 4H), 2,20-2,70 (m, 5H), 1,75-2,00 (m, 5H), 1,05-1,70 (m, 14H); HRMS (MH⁺) 574,2512.

Seguidamente se muestran algunos de los compuestos preparados:

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención Minutos	Mas Observada
159-A		5,10	546,1

159-B		5,10	546,1
-------	---	------	-------

Las preparaciones P-1 a la P-4 describen la preparación de los productos intermedios utilizados en diferentes procedimientos.

Preparación P-1: Preparación de la 4-[1-(4,4-etilendioxipiperidino)]piperidina:

Paso 1:

Una solución de 1-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (3.98 g, 20 mmol), 4-piperidonaetilencetal (3,15 g, 22 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (4.66 g, 22 mmol), sulfato de sodio (15 g) y ácido acético (300 μ L) en DCE (15 mL) se mezcló durante 2 días a temperatura ambiente. La solución se enfrió por un período de 15 minutos con un exceso de MeOH, luego se la trató con NaOH diluido y se la extrajo con DCM y AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, y la sustancia cruda se purificó por medio de cromatografía-flash sobre gel de sílice (eluyéndose con DCM /AcOEt 7:3 a 1:1) para dar como resultado 4,72 g (72%) de 1-ter-butoxicarbonil-4-[1-(4,4-etilenodioxipiperidino)]piperidina.

Paso 2:

A una cantidad de 1-ter-butoxicarbonil-4-[1-(4,4-etilenodioxipiperidino)]piperidina (200 mg, 061 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (1,5 mL), y la reacción se agitó durante una hora y media. Luego se la trató con NaOH 1 N hasta pH > 12 y se la extrajo con DCM y AcOEt. La capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron de manera de obtener 100 mg (75%) de 4-[1-(4,4-etilendioxipiperidino)]piperidina.

Preparación P-2: Preparación de 4-[1-(4,4-metoximinopiperidino)]piperidina:

Paso 1:

A una solución de 4-piperidonemetoxima (150 mg, 1,17 mmol) en DCE (5 mL) se le agregó 1-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (350 mg, 1,75 mmol) y la reacción se revolvió durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2,34 mmol), seguido por AcOH (20 µl), y se agitó la mezcla reactiva durante 2 días a temperatura ambiente. La solución se enfrió por 15 minutos con un exceso de MeOH y luego se la trató con NaHCO₃ al 5 % y se la extrajo con DCM y AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, de manera de obtener 500 mg de 1-ter-butoxicarbonil-4-[1-(4-metoximinopiperidino)]piperidina cruda.

Paso 2:

Se trató con TFA (0,2 mL) una solución de 1-ter-butoxicarbonil-4-[1-(4-metoximinopiperidino)]piperidina (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 mL) y se la sometió a agitación durante 30 minutos a RT. Se concentró la mezcla reactiva, se la diluyó con NaOH 1 N, y se la extrajo con DCM y AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron de manera de obtener 50 mg (100%) de 4-[1-(4-metoximinopiperidino)]piperidina cruda que puede ser utilizada sin purificar en el siguiente paso.

Preparación P-3: Preparación de cis-3-metilo-4-(1-piperidino)piperidina:

Paso 1:

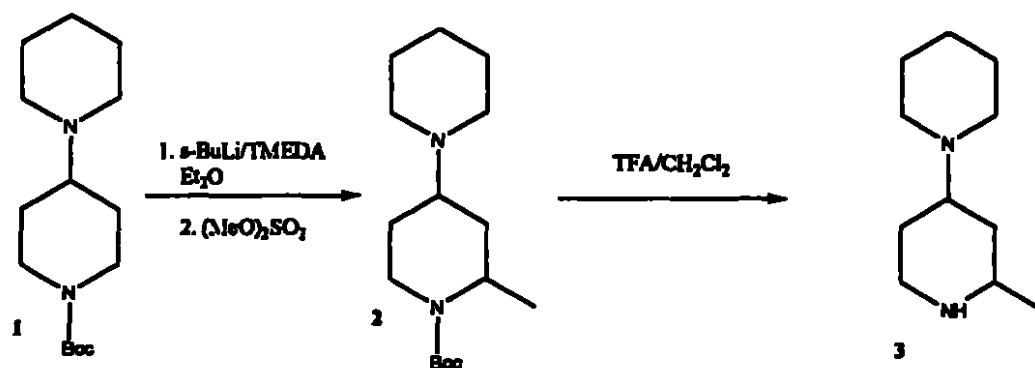
A una solución de 1-bencil-3-metilopiperidona (5,0 g, 24,6 mmol) en DCE se le agregó piperidina (2,6 ml, 27,06 mmol) seguida de Ti(OiPr)₄ (8,8 ml, 29,52 mmol). La reacción fue sometida a agitación durante 8 horas a temperatura ambiente, se le agregó lentamente NaBH₃ y luego se agitó la mezcla durante dos días a temperatura ambiente. La solución se enfrió 15 minutos con un exceso de MeOH, se la trató con NaOH diluido, se la extrajo con DCM y AcOEt, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación de una muestra por medio de cromatografía-flash sobre gel de sílice

(eluyente hexanos/AcOEt 9:1 a 1:1) dio como resultado 1,7 g de cis-1-bencil-3-metil-4-(1-piperidino)piperidina.

Paso 2:

Se calentó en reflujo durante 4 horas una solución de cis-1-bencil-3-metil-4-(1-piperidino)piperidina (1,7 g, 6,2 mmol), formiato de amonio (6,3 g, 100 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón (1 g, 7,1 mmol) en MeOH (20 mL). La solución final se filtró sobre Celita, se enjuagó con MeOH y luego se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO₃ saturado y se lo extrajo con DCM y AcOEt, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 580 mg (52%) de cis-3-metilo-4-(1-piperidino)piperidina.

Preparación P-4: Preparación de 2'-metil-[1.4']bipiperidina:



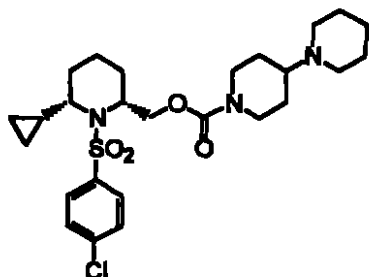
Compuesto 2: A una solución de 1'-ter-butoxicarbonil-[1.4']-bipiperidina 1 (5.1 g, 19,0 mmol), TMEDA (19 ml) en Et₂O seco (40 ml) a -78°C se agrega lentamente una solución de sec-butilitio (19,0 ml, 24,7 mmol, 1,3 M en ciclohexanos) durante un período de 30 minutos. La mezcla es sometida a agitación a -78°C durante 3 horas, y luego se la trata con una solución de dimetilsulfato (3,6g, 28,5 mmol) en Et₂O (5 ml). Se remueve la solución refrigerante y la mezcla de la reacción es sometida a agitación temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de llevarla a 0°C, la mezcla de reacción es apagada con agua, se extrae con Et₂O (5x100 ml), y las capas de éter combinadas se secan sobre K₂CO₃. El solvente se remueve en vacío y el residuo se purifica sobre cromatografía de gel de sílice

(eluyéndose con acetato de etilo al 40 % en hexano), de manera de obtener 2,51 g de 1'-ter-butoxicarbonil-2'-metil-[1.4']-bipiperidina, 2.

Compuesto 3: A una solución bajo agitación del compuesto 2 (1,5 g, 5,3 mmol) en DCM (10 ml) se le agrega TFA, y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de remover los materiales volátiles, el residuo se diluye con DCM, se basifica con NH_4OH al 30 % a pH 8 y se separa la capa. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra, con lo cual se obtienen 730 mg de 2'-metilo-[1.4']-bipiperidinilo.

En lo que sigue se muestran Ejemplos específicos:

Ejemplo 160:



Paso 1:

a) A una solución de 2-hidroximetio-6-(metoxycarbonil)piridina (44,5 g, 0,266 mol) en DCE (500 mL) se le agregó trietilamina (44 mL, 0,31 mol) seguida de TBSCl (44 g, 0,29 mol) y la reacción se calentó a 70°C durante 4 horas, concentrándola luego. El residuo se purificó directamente por medio de cromatografía de gel de sílice al flash (eluyente; hexano AcOEt 1:1) con lo cual se obtienen 68,8 g (92%) de éster piperina O-protegida.

b) Se hidrogenó una solución de éster piperina O-protegida (68 g, 0,241 mmol) y óxido de platino(IV) (6 g, 0,026 mol) en MeOH (500 mL) y AcOH (50 ml) durante 2 horas a 40 psi (2,8 kg/cm²). La solución final se filtró sobre Celita, se enjuagó con MeOH y luego se concentró. El residuo se diluyó con 1 N NaOH, se extrajo con DCM y AcOEt y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 66 g (97%) de éster piperina O-protegida.

Paso 2:

A una solución de éster piperina O-protegida (63 g, 0,22 mol) en DCE (500 mL) se le agregó trietilamina (100 mL, 0,66 mol) y luego, lentamente, cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (93 g, 0,44 mol), y la mezcla reactiva se calentó durante toda una noche a 40°C. La mezcla final se concentró y se purificó directamente por medio de cromatografía de sílice gelatinosa flash (eluyente hexano /AcOEt 9:1) con lo cual se obtiene 89 g (88%) de éster sulfonamida O-protegida.

Paso 3:

a) A una solución de éster sulfonamida O-protegida (20,0 g, 43,3 mmol) en DCE (200 mL) a -78°C se le agregó lentamente DIBAH 1 N en THF (45 ml, 45 mmol) y la mezcla reactiva fue sometida a agitación durante 1 hora a dicha temperatura. Luego se la enfrió con tartrato de sodio saturado en agua, se la apagó a temperatura ambiente y se la diluyó con DCM. Se agregó Celita y la mezcla fue sometida a agitación durante 30 minutos, y luego se la filtró. La solución se extrajo con DCM y AcOEt, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice al flash (eluyente: hexano/AcOEt 1:1) con lo cual se obtiene 15 g (80%) de aldehído sulfonamida O-protegida.

b) A una suspensión de bromuro de metiltrifenilofosfonio (2,6 g, 7,2 mmol) en THF (25 mL) a -78°C se le agregó n-BuLi 2,5 N en hexanos (2,7 ml, 6,9 mmol). Se elevó la temperatura de la solución a -20°C durante 30 minutos y luego se la trató con aldehído sulfonamida O-protegida (2,6 g, 6,0 mmol) disuelto en THF (25 mL). Se dejó entibiar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se la concentró. El residuo se recogió en NaHCO_3 saturado, se lo extrajo con DCM y AcOEt, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice al

flash (eluyente hexano AcOEt 8:2) con lo cual se obtiene 2,1 g (85%) de alqueno sulfonamida O-protegida.

Paso 4

a) A una cantidad de dietilzinc 1 N en hexanos (48,4 ml, 48,4 mmol) a 0°C se le agregó DCM (20 mL) seguido de TFA (3,7 ml, 48,4 mmol), y la solución es sometida a agitación durante 5 minutos a dicha temperatura. Se agregó diiodometano (3,9 ml, 48,4 mmol) y luego de 5 minutos se incorporó alqueno sulfonamida O-protegida (5,2 g, 12,1 mmol) en DCM (40 mL). Se dejó entibiar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se la diluyó con agua y se la extrajo con DCM y AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron con lo cual se obtuvo 5,7 g (100%) de sulfonamida ciclopropil O-protegida.

b) La sulfonamida ciclopropil O-protegida (5,4 g, 12,1 mmol) se trató con TBAF siguiendo las condiciones descritas en el Ejemplo 1 Paso 3-b para obtener, luego de utilizar cromatografía de gel de sílice al flash (eluyéndose con hexano/AcOEt 9:1 a hexano /AcOEt 4:6), 4,0 g (100%) de alcohol sulfamida ciclopropílico.

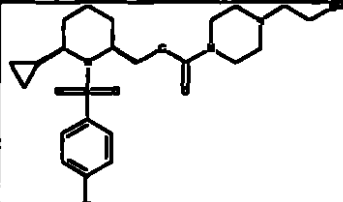
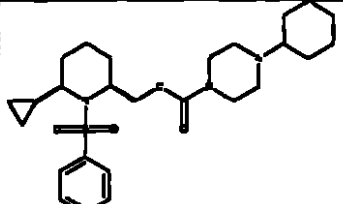
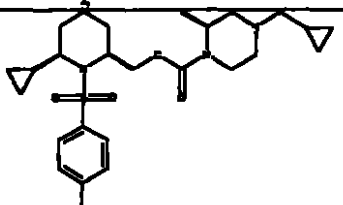
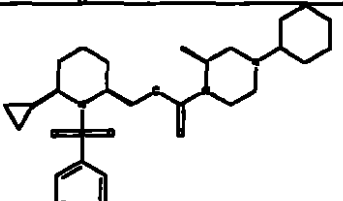
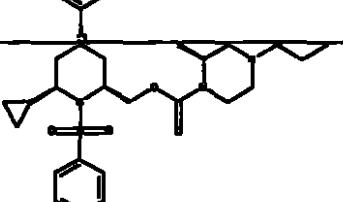
Paso 4-R opcional: Resolución opcional de alcohol sulfamida ciclopropílico:

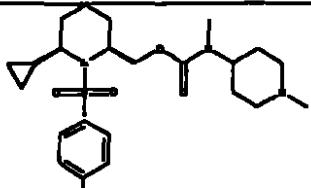
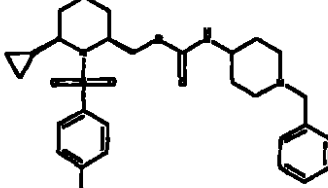
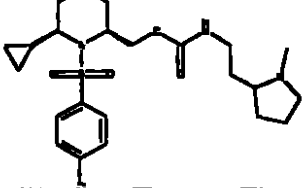
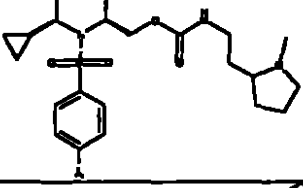
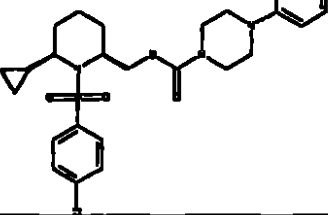
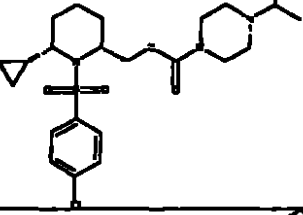
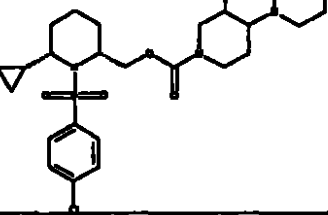
El alcohol sulfamida ciclopropílico (0,75 g) se resuelve por medio de HPLC sobre soporte Chiracel OJ (eluyente: hexano /isopropanol 95:5) para dar como resultado, en orden de elución, 276 mg de enantiómero A y 296 mg de enantiómero B, ambos en forma de aceites.

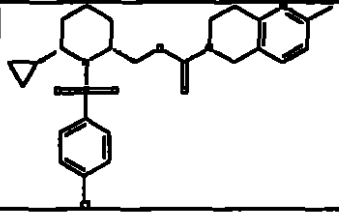
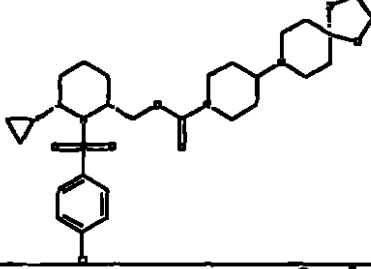
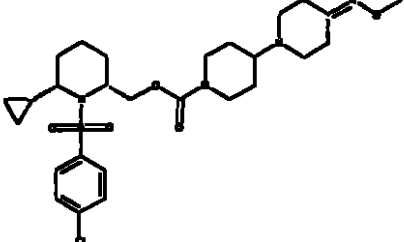
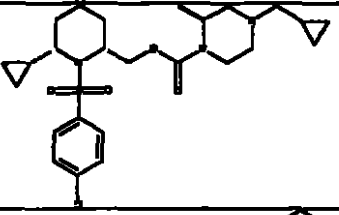
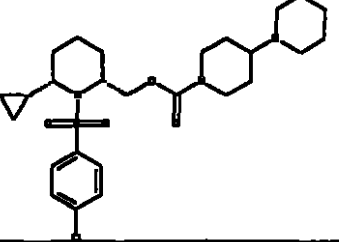
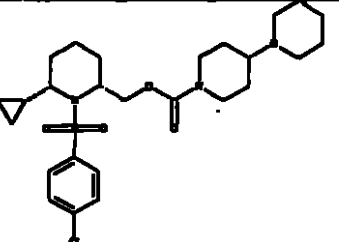
Paso 5

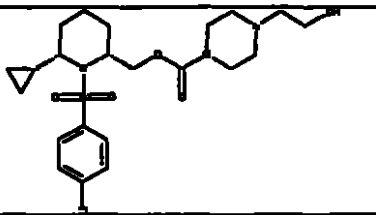
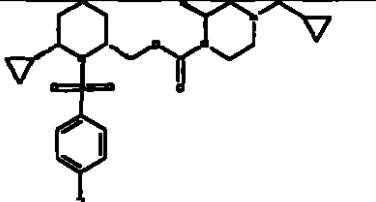
El producto del paso 4 se convirtió en el compuesto del título de acuerdo con las condiciones similares a las descritas en el Paso 4 del Ejemplo 1, para lo cual se utilizan 4-(1-piperidino)piperidina en la última etapa a título de amina. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,10-4,40

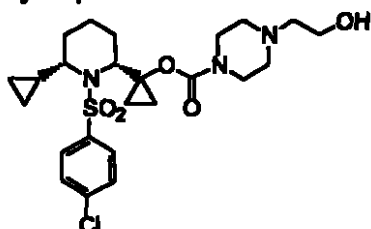
Fueron preparados los siguientes compuestos mediante procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 160:

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (Minutos)	Masa observada
160-A		4,60	486,1
160-B		5,00	524,1
160-C		5,30	510,1
160-D		5,40	538,1
160-E		5,30	498,1

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (Minutos)	Masa observada
160-M		4,70	458,3
160.N		4,80	546,3
160-O		4,60	484,3
160-P		4,30	486,3
160-Q		4,80	519,3
160-R		5,00	484,1
160-S		5,30	538,1

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (Minutos)	Masa observada
160-T		5,10	504,1
160-U		5,60	582,1
160-V		4,90	567,1
160-W		4,70	510,3
160-X		5,10	526,1
160-Y		5,00	526,1

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (Minutos)	Masa observada
160-Z		4,50	486,1
160-AA		4,60	510,3

Ejemplo 161:

a) A una solución del producto de alcohol sulfamida ciclopropílico del Ejemplo 160 Paso 4-b (4.8 g, 14,5 mmol) en AcOEt (25 mL), acetonitrilo (25 mL) y agua (50 mL) se le agregó periodato de sodio (9,3 g, 43,5 mmol) seguido de $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (100 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró sobre Celita, y luego se la extractó con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 4,55 g (90%) de ácido sulfonamida ciclopropilo.

b) Una solución de ácido sulfonamida ciclopropilo (4,55g, 13,2 mmol) en MeOH (100 mL) fue tratada lentamente con cloruro de tionilo (2 ml, 26,5 mmol) a temperatura ambiente, luego se calentó la solución a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró, se diluyó con NaHCO_3 saturado, se extrajo con DCM y AcOEt, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice al

flash (eluyente: hexano /AcOEt 1:1) con lo cual se obtuvo 3,0 g (64%) de éster sulfonamida ciclopropilo.

Paso 2:

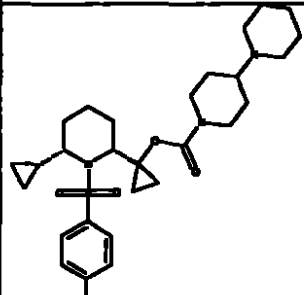
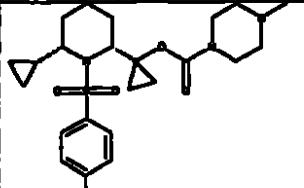
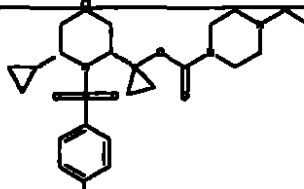
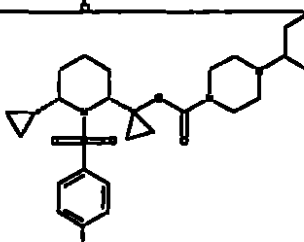
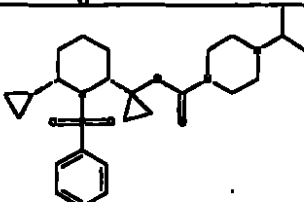
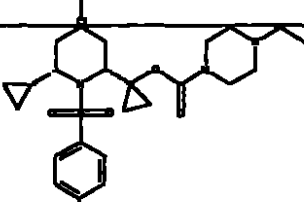
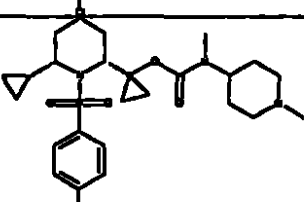
A una solución de éster sulfonamida ciclopropilo (600 mg, 1,7 mmol) en THF (10 mL) se le agregó $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,1 ml, 0,34 mmol), luego se enfrió la mezcla reactiva a 10°C y se la trató lentamente con EtMgBr 3 N en éter (1,7 ml, 5,1 mmol) durante de 30 a 40 minutos. La mezcla reactiva fue sometida a agitación durante otros 30 minutos a 10°C, luego se la trató con NH_4Cl saturado a dicha temperatura, y se extrajo con DCM y AcOEt. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y el residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice al flash (eluyéndose con hexano /AcOEt 1:1) de manera de obtener 370 mg (61%) de ciclopropilalcohol sulfonamida ciclopropilo.

Paso 3:

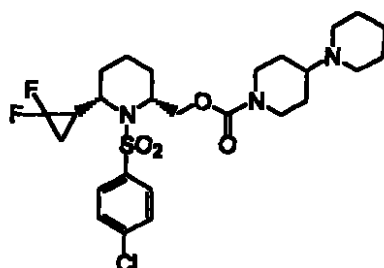
El producto de paso 2 se convirtió en el compuesto del título de acuerdo con condiciones similares a las descritas en el Paso 4 del Ejemplo 1, utilizando 1-(2-hidroxietil) piperazina en la última etapa de la amina. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,30-3,75 (m, 6H), 3,01 (m, 1H), 2,30-2,65 (m, 6H), 1,40-1,70 (m, 4H), 0,95-1,25 (m, 8H), 0,73 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,23 (m, 1H); HRMS (MH^+) 512,1992.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 161:

215
214

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (min)	Masa Observada
161-A		4,60	550,3
161-B		4,40	482,3
161-C		4,40	496,3
161-D		4,90	550,3
161-E		4,60	510,3
161-F		4,90	522,1
161-G		4,80	510,3

Ejemplo 162:

**Paso 1:**

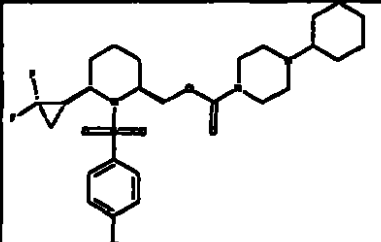
A una solución de alquileo sulfonamida O-protegida producto del Ejemplo 160 Paso 3-b (480 mg, 1,12 mmol) y fluoruro de sodio (1 mg) en tolueno (0,2 mL) a 100°C se le agregó FSO₂CF₂COOTMS (700 mg, 2,8 mmol) durante 1 hora. La mezcla final se concentró y se purificó por medio de gel de sílice al flash (eluyente: hexano / OEt 9:1) para obtener 338 mg de material inicial y 65 mg (41% basado en recuperación) de difluorociclopropil sulfonamida O-protegida.

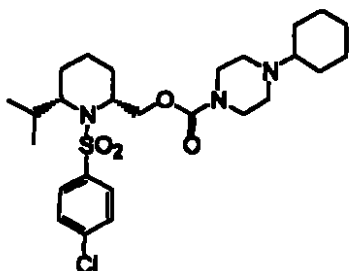
Paso 2:

El producto del paso 1 se convirtió en el compuesto del título de acuerdo con condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 Paso 3-b y Paso 4, utilizando 4-(1-piperidino)piperidina en la última etapa de la amina. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,90-4,35 (m, 6H), 3,47 (s, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,35-2,60 (m, 5H), 1,70-2,05 (m, 5H), 1,20-1,70 (m, 12H), 1,06 (m, 1H); HRMS (MH⁺) 560,2153.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 162:

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Masa Observada
162-A		4,10	522,3

162-B		4,90	560,3
-------	---	------	-------

Ejemplo 163:**Paso 1:**

a).- A una solución de éster piridina O-protegida producto del Ejemplo 160 Paso 1-a (10,0 g, 36 mmol) en THF (140 mL) a 0°C se le agregó lentamente MeMgBr 3 N en éter (30 ml, 90 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente, se sometió a agitación durante 1 hora. La mezcla final se vertió en NaOH 1 N y DCM a los cuales se les agregó Celita, se sometió a agitación, y se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM y AcOEt y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, y el residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice al flash (eluyente hexano /AcOEt 8:2) con lo cual se obtuvo 3,0 g (30%) de dimetilcarbinol piridina O-protegida.

b) A una solución de dimetilcarbinol piridina O-protegida (3,0 g, 10,6 mmol) en THF (50 mL) a -78°C se agregó n-BuLi 2,5 N en hexanos (4,7 ml, 11,7 mmol) seguido un minuto después por fenilotionocloroformato (2,76 g, 16,0 mmol). La mezcla reactiva fue sometida a agitación a -78°C durante 40 minutos, luego se dejó entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla final se trató con NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM y AcOEt, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice al flash (eluyente

hexano a DCM) de manera de obtener 1,5 g de propen piridina O-protegida así como también 1,8 g de la dimetilocarbinol piridina O-protegida inicial.

Paso 2:

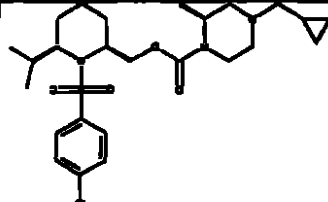
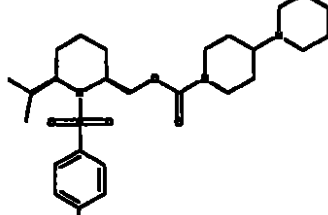
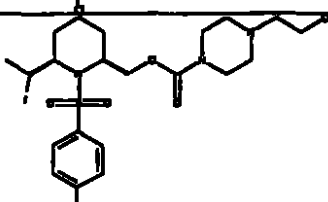
a).- Se hidrogenó una solución de propeno piridina O-protegida (1,5 g, 5,7 mmol) y óxido de platino (IV) (258 mg) en MeOH (20 mL) y AcOH (4 ml) durante 6 horas a 40 psi (2,8 kg). Se filtró la solución final en Celite, se enjuagó con MeOH y seguidamente se concentró. Se diluyó el residuo en NaOH 1N, se extrajo con DCM y AcOEt, y se secaron las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , y se concentró. Se hizo pasar rápidamente el residuo a través de un tapón de gel de sílice (eluyéndose con hexanos/AcOEt 8:2) con lo cual se obtuvo 1,0 g (65%) de isopropil piperidina O-protegida.

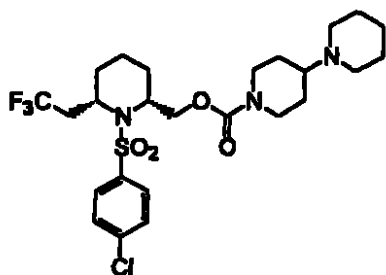
b) Se calentó una solución de isopropil piperidina O-protegida (0,82 g, 3,0 mmol), cloruro de 4-clorobencenosulfonil (1,2 g, 6,0 mmol) y piridina (10 ml) en DCE (10 ml) a 60 °C durante toda la noche. Se concentró la mezcla final y se purificó directamente por cromatografía flash en gel de sílice (eluyéndose con hexano a DCM) con lo cual se obtuvo 0,42 g (32%) de isopropil sulfonamida O-protegida.

Paso 3:

Se convirtió el producto del Paso 2 en el compuesto del título de acuerdo bajo condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 Paso 3-b y Paso 4, utilizando 1-ciclohexilpiperazina en la última etapa a título de amina. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,05-4,30 (m, 3H), 3,40-3,70 (m, 5H), 2,53 (s ancho, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,35-2,00 (m, 10H), 0,95-1,35 (m, 10H), 0,91 (dm J = 6,6 Hz, 3H); HRMS (MH^+) 526,2501.

Se prepararon los siguientes compuestos siguiendo procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 163.

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (Minutos)	Masa observada
163-A		5,40	512,1
163-B		5,60	526,1
163-C		5,10	488,1

Ejemplo 164:

a) Se agregó lentamente DIBAH 1 N en hexano (211 ml, 0,21 mmol) a una solución del producto de éster piridina O-protégida del Ejemplo 160, Paso 1-a (45,75 g, 0,16 mol) en DCM (500 ml) a -40 °C y se agitó la reacción durante 1 h a esta temperatura. Luego, se apagó la reacción con un exceso de acetona, luego se trató con fluoruro de sodio (25 g) disuelto en agua (100 ml) durante 30 minutos. Se filtró la mezcla final en Celite, se extrajo con DCM y AcOEt y se secaron las capas orgánicas combinadas en sulfato de sodio, y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía flash en gel de sílice (eluyéndose con hexano/AcOEt 8:2) con lo cual se obtuvieron 27,2 g (68%) de piridina aldehído O-protégida.

b) se agregó lentamente trifluorometiltrimetilsilano (3,4 ml, 20,9 mmol) a una solución de piridina aldehído O-protegida (5,0 g, 19,9 mmol) y TBAF 1 N en THF (1,5 ml, 1,5 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó la reacción en agua y DCM, se extrajo con DCM, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía flash en gel de sílice (eluyéndose con hexano/AcOEt 8:2) con lo cual se obtiene 1,5 g (24%) de alcohol piridina trifluoroetilico O-protegido.

Paso 2:

a) Se agregó n-BuLi 2,5 N en hexanos (2,5 ml, 6,2 mmol) seguido, 1 minuto después, por feniltionocloroformato (1,45 g, 8,4 mmol) a una solución de alcohol piridina trifluoroetilico O-protegido (1,8 g, 5,6 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C. Se agitó la reacción a -78 °C durante 40 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. Luego, se diluyó la mezcla final en NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM y AcOEt y se secaron las capas orgánicas combinadas en sulfato de sodio, y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía flash en gel de sílice (eluyéndose con DCM/hexano 1:1) y se obtuvo 2,3 g (92%) de piridina trifluoroetilo tionocarbonato O-protegido.

b) Se agregó hidruro de tributilestaño (3,0 ml, 10,5 mmol) seguido por 2,2'-azobisisobutironitrilo (265 mg, 1,6 mmol) a una solución de piridina trifluoroetilo tionocarbonato O-protegida (2,3 g, 5,0 mmol) en tolueno (60 ml) y se calentó la mezcla reactiva bajo reflujo durante 5 h. Después de la concentración del solvente, se purificó el residuo por cromatografía flash en gel de sílice (eluyéndose con hexano a DCM/hexano 1:1), con lo cual se obtiene 1,3 g (86%) de trifluoroetilo piridina O-protegida.

Paso 3:

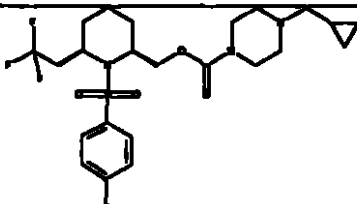
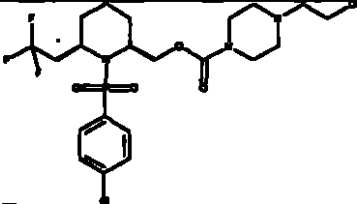
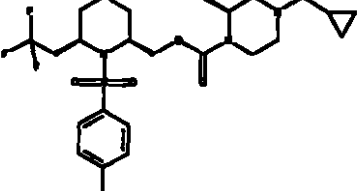
a) Se hidrogenó una solución de trifluoroetilo piridina O-protegida (1,3 g, 4,3 mmol) y óxido de platino (IV) (100 mg) en MeOH (50 ml) y AcOH (5 ml) durante toda la noche a 50 psi. Se filtró la solución final en Celite, enjuagando con MeOH y luego se concentró. Se diluyó el residuo en NaOH 1N, se extrajo con DCM y AcOEt, y se secaron las capas orgánicas combinadas en sulfato de sodio y se concentró con lo cual se obtiene 1,13 g (84%) de trifluoroetilo piperidina O-protegida.

b) Se agregó trietilamina (0,6 ml, 4,3 mmol) y luego cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (1,13 g, 5,4 mmol) a una solución de trifluoroetilo piperidina O-protegida (1,13 g, 3,6 mmol) en DCE (15 ml) y se calentó la mezcla reactiva bajo reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla final y se purificó directamente por cromatografía flash en gel de sílice (eluyéndose con hexano a DCM) con lo cual se obtiene 0,67 g (38%) de trifluoroetilo sulfonamida O-protegida.

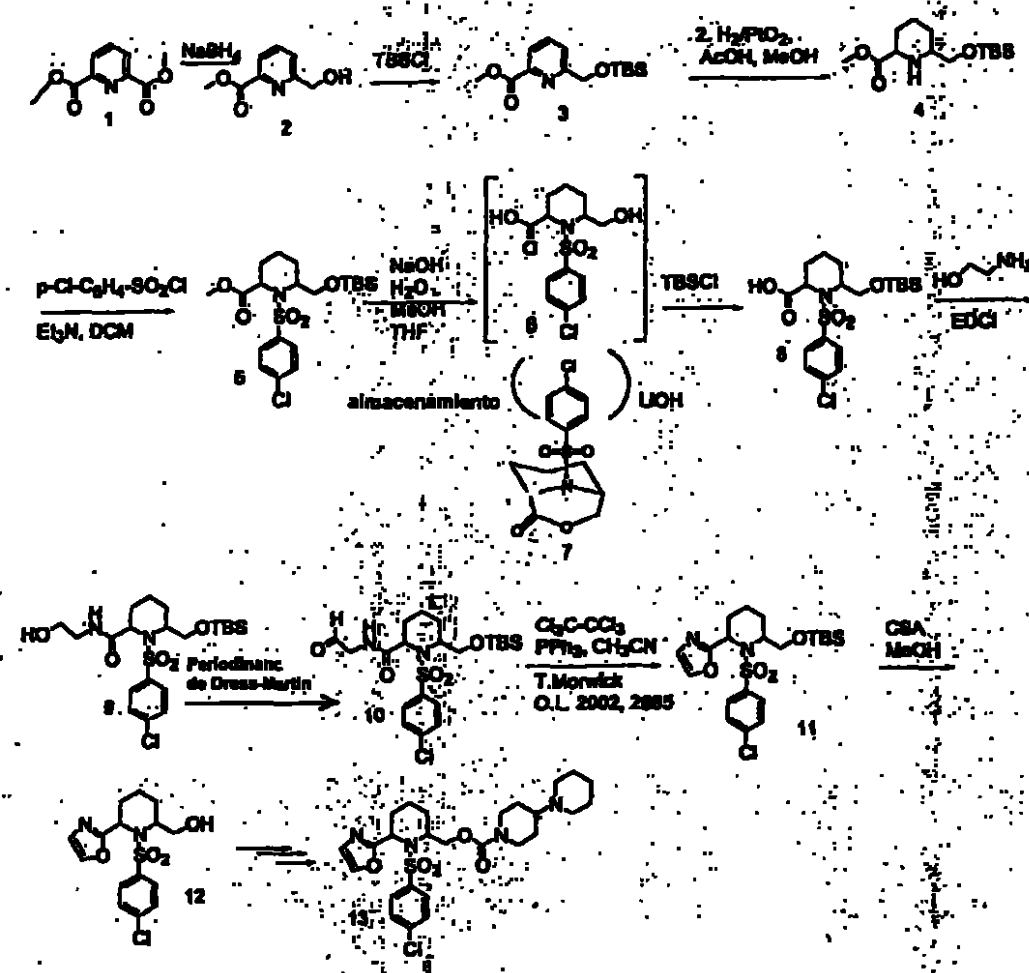
Paso 4:

Se convirtió el producto del Paso 3 en el compuesto del título bajo condiciones similares a aquellas descritas en el Ejemplo 1, Paso 3-b y Paso 4, utilizando 4-(1-piperidino)piperidina en la última etapa como la amina. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,10-4,45 (m, 5H), 3,99 (m, 1H), 2,40-2,95 (m, 9H), 1,20-2,00 (m, 16H); HRMS (MH^+) 566,2075.

Se prepararon los siguientes compuestos, siguiendo procedimientos similares a aquellos del Ejemplo 164.

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (min)	Masa Observada
164-A		5,00	538,1
164-B		4,60	528,1
164-4		4,90	552,1

Ejemplo 165:



Paso 1:

Se prepara el compuesto 2 tal como se describió en el Ejemplo 88, Paso 1.

Paso 2:

Se trató una mezcla de 1,396 g (8,35 mmol) del Compuesto 2 y 1,137 g (19,71 mmol) de imidazol en 10 ml de DMF con 1,210 g (9,18 mmol) de TBSCl. Después de que se agitara durante toda la noche, se diluyó la mezcla en DCM, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía utilizando acetato de etilo al 10 % en hexanos a título de solvente con lo cual se obtuvo 1,65 g del Compuesto 3.

Paso 3:

Se hidrogenó el Compuesto 3 (4,0 g) a 50 psi (3,5 kg/cm²) utilizando 200 mg de PtO₂ como catalizador y una mezcla de 20 ml de metanol y 20 ml de ácido acético como solvente durante un período de 12 h. Se barrió el recipiente de la reacción con nitrógeno, se filtró el catalizador y se evaporaron los volátiles. Se re-disolvió el residuo en DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, se re-extrajo la fase acuosa con DCM, se secó la fase orgánica combinada en sulfato de sodio y se concentró, con lo cual se obtuvieron 3,77 g del Compuesto 4.

Paso 4:

Se agitó una mezcla de 3,77 g (13,13 mmol) del Compuesto 4, 7,4 ml (52,6 mmol) de trietilamina y 5,54 g (26,26 mmol) de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo en 60 ml de DCM durante 7 días. Se diluyó la mezcla en DCM, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía utilizando acetato de etilo al 5- 15 % en hexanos como solvente, con lo cual se obtuvieron 4,99 g del Compuesto 5.

Paso 5:

Se calentó a reflujo una mezcla de 150 mg del Compuesto 5, 5 ml de metanol, 5 ml de THF y 5,0 ml de NaOH 1 M acuoso durante toda la noche. Se

enfrió la mezcla, se agregó DCM (100 ml) y HCl 1 M para ajustar el pH hasta obtener ~3. Se separó la capa orgánica, se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada en sulfato de sodio y se concentró con lo cual se obtiene 90 mg del Compuesto 6 inestable, que tiene una tendencia a deshidratarse mientras se encuentra almacenado de manera de producir el Compuesto 7. Se utilizó el siguiente procedimiento para regenerar el Compuesto 6 partiendo del Compuesto 7:

Se agitó enérgicamente una mezcla de 500 mg del Compuesto 7, 4,0 ml de THF, 0,7 ml de agua y 72 mg de LiOH durante toda la noche. Se diluyó la mezcla de la reacción en acetato de etilo y se ajustó el pH hasta obtener ~3 con HCl 1M. Se separó la capa orgánica, se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada en sulfato de sodio y se concentró con lo cual se obtuvieron 310 mg (0,931 mmol) del Compuesto 6 inestable.

Paso 6:

Se agitó una mezcla de 310 mg (0,931 mmol) del Compuesto 6 recién preparado, 349 mg (2,33 mmol) de TBSCl, 272 mg (4 mmol) de imidazol y 5 ml de DMF durante toda la noche. Se diluyó la mezcla en DCM, se separó con ácido cítrico, se re-extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía utilizando acetato de etilo al 30 % en hexanos como solvente con lo cual se obtuvieron 350 mg del Compuesto 8.

Paso 7:

Se agregó 211 mg (1,56 mmol) de HOBt, 300 mg (1,56 mmol) de EDCI, y 0,218 ml (1,56 mmol) de trietilamina a una mezcla de 350 mg (0,783 mmol) del Compuesto 8, 95 mg (1,56 mmol) de etanolamina en 5 ml de DMF. Se agitó la mezcla turbida durante toda la noche, se diluyó en DCM, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía

utilizando acetato de etilo al 40 % en hexanos como solvente con lo cual se obtienen 138 mg del Compuesto 9.

Paso 8:

Se agregó 238 mg (0,563 mmol) de periodinano de Dess-Martin a una solución de 138 mg (0,2816 mmol) del Compuesto 9 en 2 ml de DCM. Se agitó la mezcla durante un período de 1 h, se diluyó en DCM, se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía utilizando acetato de etilo al 40 % en hexanos como solvente con lo cual se obtiene 110 mg del Compuesto 10.

Paso 9:

Se agregó 194 mg (0,82 mmol) de hexacloroetano, 0,23 ml (1,64 mmol) de trietilamina seguido de 215 mg (0,82 mmol) de trifenilfosfina a una mezcla de 80 mg (0,1638 mmol) del Compuesto 10 en 3 ml de acetonitrilo. (El último reactivo se disolvió gradualmente, luego, se formó un nuevo precipitado después de 10 minutos de agitación). Se agitó la mezcla durante toda la noche y se aisló el compuesto 11 (56 mg) por cromatografía TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 20 % en hexanos como solvente.

Paso 10:

Se trató una mezcla de 56 mg (0,119 mmol) del Compuesto 11 en 1,5 ml de THF con 0,24 ml (0,24 mmol) de TBAF 1M solución en THF. Se agitó la mezcla de la reacción durante 1 h, se vertió en agua, se extrajo con DCM, se secó la fase orgánica en sulfato de sodio y se concentró de manera de obtener 50 mg del Compuesto 12 crudo, que se utilizó sin más purificación.

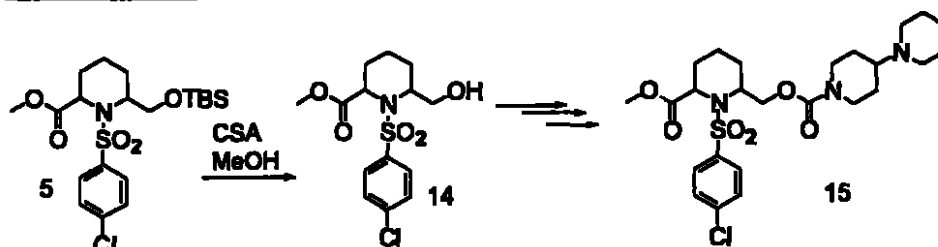
Paso 11:

Se preparó el Compuesto 13 partiendo del Compuesto 12 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 1, Paso 4(a) y 4(b), exceptuando que

se modificó el paso 4(a) y seguidamente se utilizó una mezcla 2:1 de THF y acetonitrilo como solvente en lugar de DCM.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,51 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,09 (1H, s), 5,32 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,25 (1H, m), 4,14 (1H, ancho), 3,73 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 3,58 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 2,70 (2H, m), 2,52-2,33 (6H, ser. m.), 2,0-1,2 (16H, ser. m.); MS (ES) m/e 552,1 ($M + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 166:



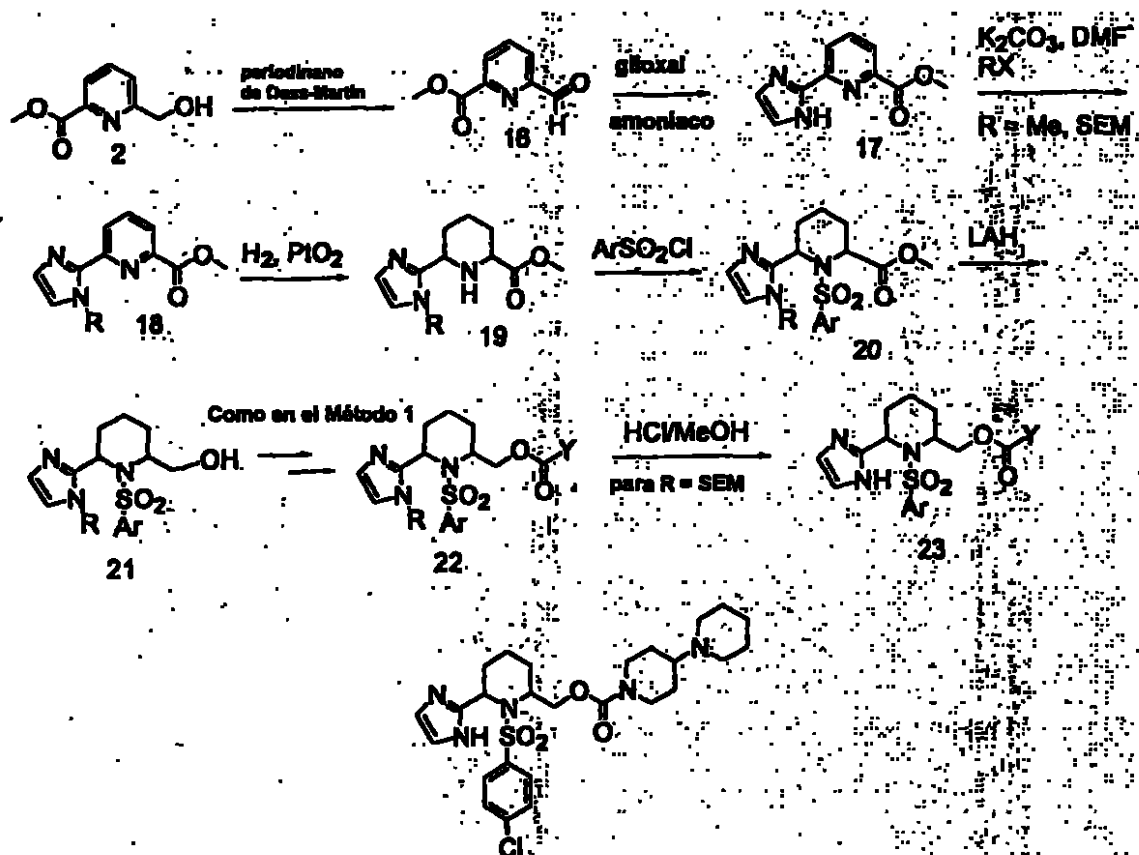
Paso 1:

Se calentó una mezcla de 480 mg (1,04 mmol) del Compuesto 5, 10 ml de MeOH y 1 ml de DCM con una pistola de calor hasta que se completó la disolución. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó 48 mg de CSA. Se agitó durante 1,5 h, se diluyó en DCM, se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía utilizando acetato de etilo al 30 % en hexanos como solvente con lo cual se obtuvieron 320 mg del Compuesto 14.

Paso 2:

Se preparó el Compuesto 15 partiendo del Compuesto 14, utilizando procedimientos similares a aquellos del Ejemplo 1, Paso 4(a) y 4(b), exceptuando que se modificó el paso 4(a) y seguidamente se utilizó una mezcla 2:1 de THF y acetonitrilo como solvente en lugar de DCM.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,51 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,09 (1H, s), 5,32 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,25 (1H, m), 4,14 (1H, ancho), 3,73 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 3,58 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 2,70 (2H, m), 2,52-2,33 (6H, ser. m.), 2,0-1,2 (16H, ser. m.); MS (ES) m/e 542,3 (M^+).

Ejemplo 167:**Paso 1:**

Se oxidó el Compuesto 2 con Periodinano de Dess-Martin utilizando un procedimiento similar al utilizado en la Preparación del Compuesto 10.

Paso 2:

Se agregó 7,9 g (37,5 mmol) de trímero de glioxal trimérico dihidratado seguido por una lenta adición de 24,1 ml de solución de amoníaco 7 N /metanol a una solución de 3,1 g (18,8 mmol) del Compuesto 16 en 95 ml de MeOH. El tratamiento final implicó la evaporación de los materiales volátiles y la división del residuo entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM, se secó la fase orgánica combinada con lo cual se obtuvieron 81,6 g del Compuesto 17.

Paso 3:

Se agregó 412,8 mg (2,99 mmol) de K_2CO_3 seguido de 0,422 ml (2,4 mmol) de SEMCI a una solución de 250 mg (1,19 mmol) del Compuesto 17 en 7 ml de DMF. Se agitó la mezcla durante la noche, se dividió entre agua y DCM, se re-extrajo la fase acuosa con DCM, se secó la fase orgánica combinada en sulfato de sodio, se concentró y se purificó cromatográficamente de manera de obtener 230 mg del Compuesto 18.

Paso 4:

Se hidrogenó una mezcla de 230 mg (0,69 mmol) del Compuesto 18, 40 mg de PtO_2 , 10 ml de MeOH y 5 ml de AcOH a 55 psi durante un período de 15 h. Se filtró el catalizador, se evaporaron los materiales volátiles, se disolvió el residuo en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se re-extrajo la fase acuosa con DCM, se secó la fase orgánica combinada en sulfato de sodio y se concentró de manera de obtener el Compuesto 19.

Paso 5:

Se preparó el Compuesto 20 partiendo del Compuesto 19 utilizando un procedimiento similar a aquél utilizado para la preparación del Compuesto 5 en el Paso 4 del Ejemplo 165.

Paso 6:

Se preparó el Compuesto 21 partiendo del Compuesto 20 por reducción con LAH utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 53, Preparación B, Paso 4.

Paso 7:

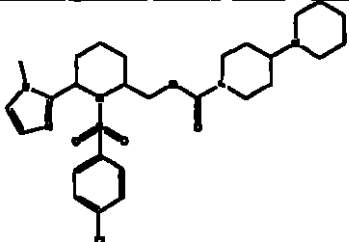
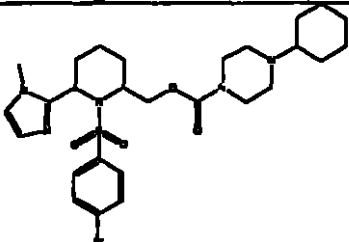
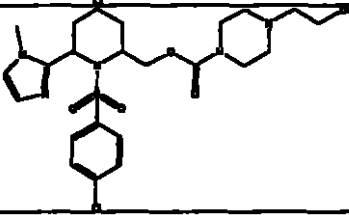
Se preparó el Compuesto 22 partiendo del Compuesto 21 utilizando procedimientos similares a aquellos del Ejemplo 1, Paso 4(a) y 4(b), exceptuando que se modificó el Paso 4(a) y seguidamente se utilizó una mezcla de 2:1 de THF y acetonitrilo como solvente en lugar de DCM.

Paso 8:

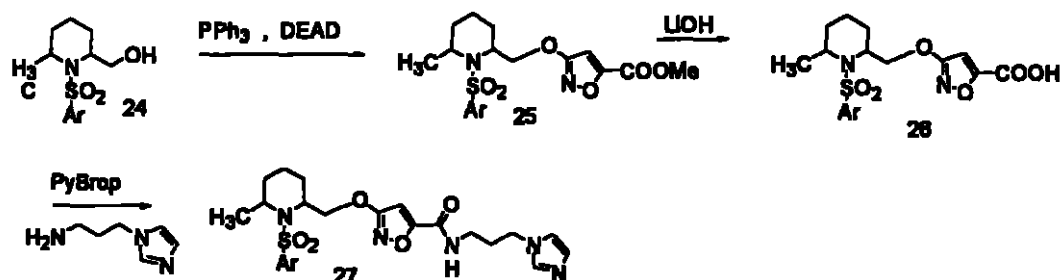
Se calentó a reflujo una solución del Compuesto 22 en 3M HCl/EtOH durante 3 horas, se concentró, se dividió entre DCM y NaOH acuosa al 15 %, se re-extrajo la fase acuosa con DCM, se secó la fase orgánica combinada en sulfato de sodio, se concentró y se purificó cromatográficamente utilizando MeOH al 8 % en DCM de manera de obtener el Compuesto 23.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10 (1H,s), 7,81 (2H,d, J = 8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (2H, s), 4,48 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,49 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,85 (1H, s), 3,38 (1H, t, J =10,4 Hz), 2,92-4,48 (7H, ser. m.), 2,06-1,17 (16H, ser. m.); MS (ES) m/e 550,1 (M + H)⁺.

Se prepararon otros compuestos por medio de este método:

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (min)	Masa Observada
167-A		3,91	564,3
167-B		4,68	564,1
167-C		N/A	N/A

Ejemplo 168:

**Paso 1:**

Se agregó 172 mg (0,658 mmol) de trifenilfosfina y 114 mg (0,658 mmol) de DEAD a una mezcla de 100 mg (0,329 mmol) del Compuesto 24, preparada como se describió en el Ejemplo 1, en 1 ml de THF. Se agitó la mezcla durante toda la noche, se concentró y se cromatografió con lo cual se obtuvieron 60 mg del Compuesto 25.

Paso 2:

Se agregó una solución de 40 mg de LiOH en 0,3 ml de agua a una solución de 60 mg del Compuesto 25 en 2 ml de THF. Se agitó enérgicamente la mezcla durante un período de 4 h, se diluyó en unos pocos ml de ácido cítrico al 20 % y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró, se hizo pasar el residuo a través de un tapón de gel de sílice utilizando MeOH al 10 % en DCM como solvente, lo cual permite obtener 40 mg del Compuesto 26.

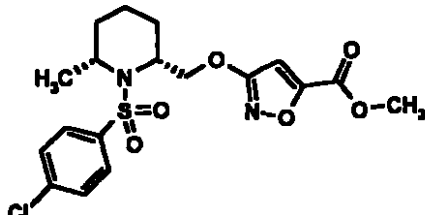
Paso 3:

Se trató una solución de 20 mg del Compuesto 26 en una mezcla de 1 ml de DCM y 0,5 ml de DMF con 20 mg de N-(3-aminopropil)imidazol y 25 mg de PiBrop. Se agitó la mezcla durante toda la noche, se lavó con agua, se secó, se concentró y se purificó cromatográficamente utilizando MeOH al 10 % en DCM de manera de obtener 12 mg del Compuesto 27.

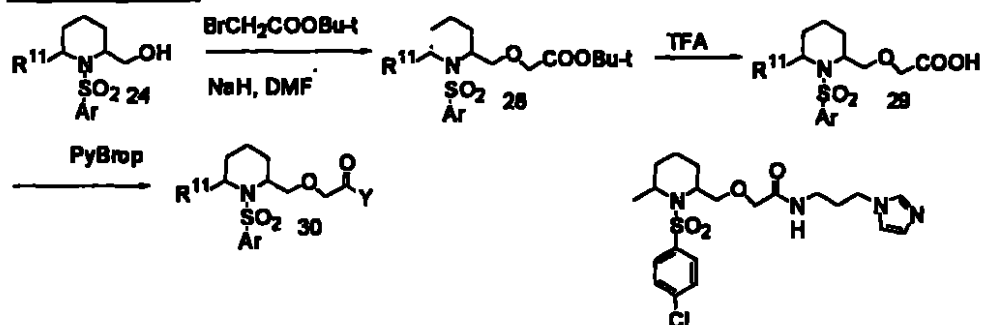
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,78 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,47 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10-6,98 (2H, ser. m.), 6,52 (1H, s), 4,43-4,34 (3H, ser. m.), 4,14

(1H, m), 4,05 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,44 (2H, m), 2,12 (3H, m), 1,90-1,20 (6H, ser. m.), 1,28 (3H, d, $J = 7,1$ Hz); MS (ES) m/e 522,1 ($M + H$)⁺.

Se prepararon otros compuestos por medio de este método:

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención	Masa Observada
168-A		5,31	429,1

Ejemplo 169:



Paso 1:

Se agregaron 26 mg (0,658 mmol) de una dispersión de NaH al 60 % en aceite mineral a una solución de 100 mg (0,329 mmol) del Compuesto 24 en 1 ml de DMF. La mezcla fue sonicada durante 15 minutos. Se agregó 137 mg (0,9 mmol) de bromoacetato de t-butilo, y la mezcla fue sometida a agitación durante toda la noche. Se apagó la reacción con agua, se extrajo con DCM, se concentró, se pasó a través de un tapón de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10 % en hexanos como solvente con lo cual se obtuvieron 130 mg del Compuesto 28.

Paso 2:

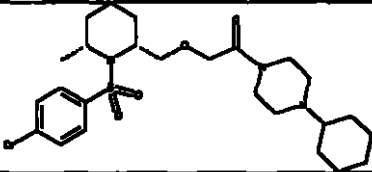
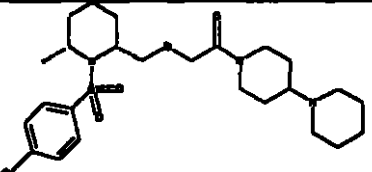
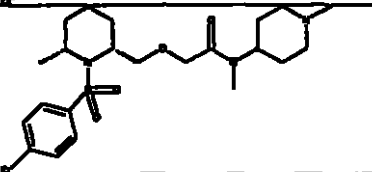
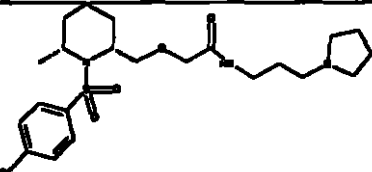
Se disolvió 120 mg del Compuesto 28 en 2 ml de DCM. Se agregó 2 ml de TFA. Se sometió la mezcla a agitación durante 30 minutos, y se evaporaron los volátiles. Se obtuvieron 120 mg del ácido crudo 29.

Paso 3:

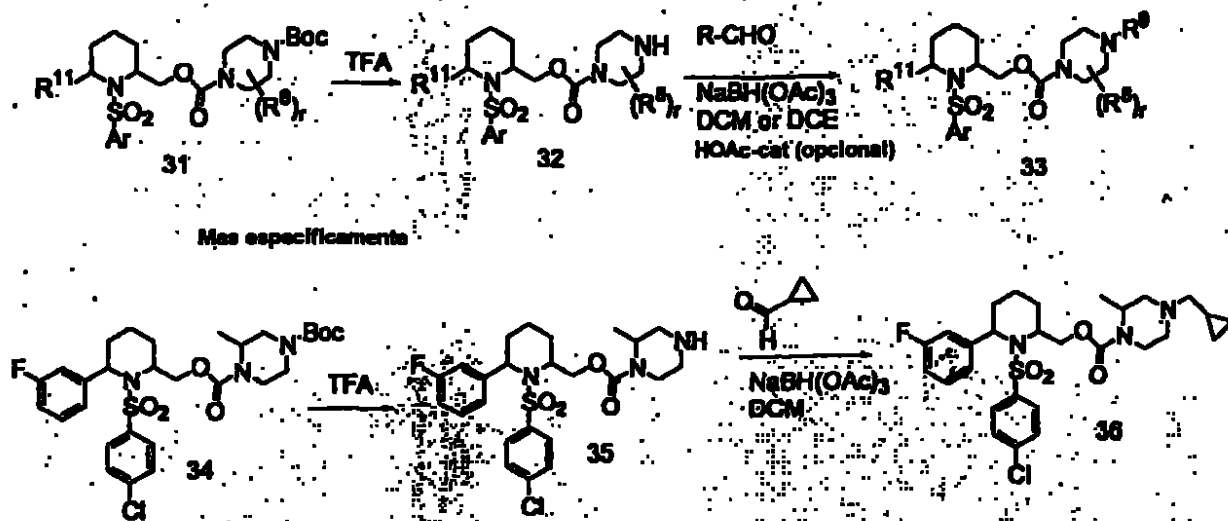
Para la preparación de la amida 30, se utilizó el procedimiento descrito en el Ejemplo 168 (síntesis del Compuesto 27).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,76 (2H,d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,03 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,40 (1H, m), 4,12-3,93 (4H, ser. m.), 3,83 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,36 (2H, m), 2,65 (1H, ancho), 2,07 (2H, m), 1,66-1,26 (6H, ser. m.), 1,33 (3H, d, J = 7,1 Hz); MS (ES) m/e 469,1 (M + H)⁺.

Se prepararon otros compuestos por medio de este método:

Compuesto No .	Estructura	Tiempo de Retención (minutos)	Masa Observada
169-A		4,81	512,1
169-B		4,57	512,1
169.C		4,56	472,1
169-D		4,81	472,1

Ejemplo 170:

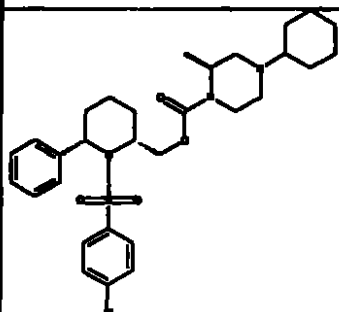
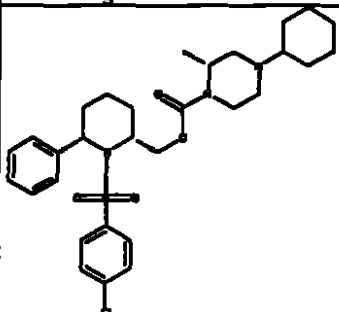
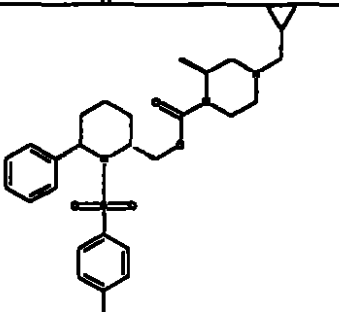
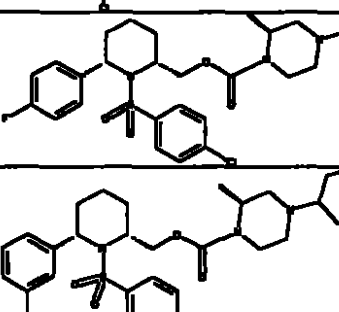
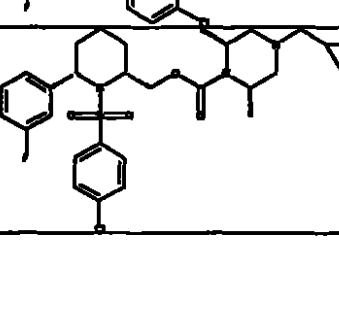
**Paso 1:**

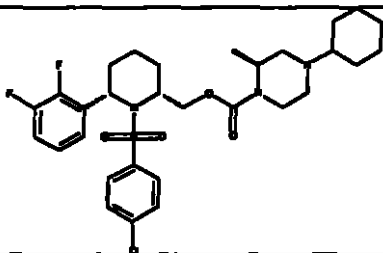
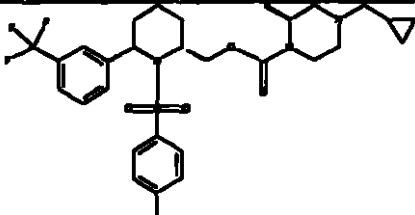
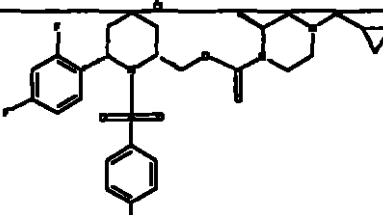
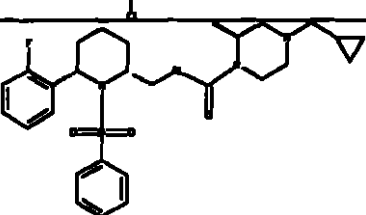
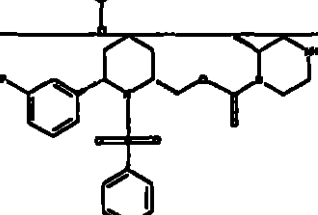
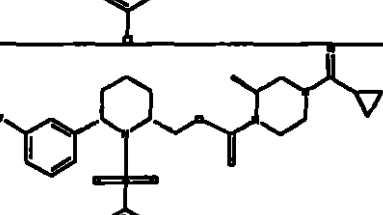
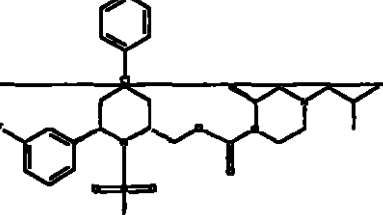
Se disolvió 120 mg del Compuesto 34, preparado utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 53, en 20 ml de DCM y se trató con una premezcla de 10 ml de TFA y 1 ml de agua. Se agitó la mezcla de la reacción durante un período de 1 h, se evaporaron los volátiles, se re-disolvió el residuo en DCM y se lavó con 1M de hidróxido de sodio. Se secó la fase orgánica en sulfato de sodio y se concentró, con lo cual se obtienen 90 mg del Compuesto 35.

Paso 2:

Se agregó 100 mg de ciclopropilcarbozaldehído, 55 mg (0,259 mmol) de triacetoxiborohidrato de sodio y una gota de ácido acético a una solución de 44 mg (0,0864 mmol) del Compuesto 35 en 2 ml de DCM. Se agitó la mezcla durante toda la noche, se diluyó en DCM, se lavó con hidróxido de sodio 1 M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía utilizando MeOH al 5 % en DCM como solvente. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85 (2H, m), 7,53 (2H, m), 7,38-7,27 (3H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 5,19 (1H, m), 4,42-4,24 (2H, ser. m.), 3,91 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,50-3,38 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,33-1,95 (4H, ser. m.), 1,64-1,20 (9H, ser. m., J = 7,1 Hz), 0,85 (1H, ser. m.), 0,52 (2H, s), 0,11 (2H, s); MS (ES) m/e 564,1 (M + H)⁺.

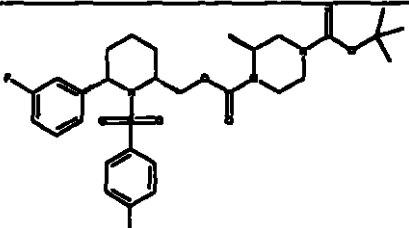
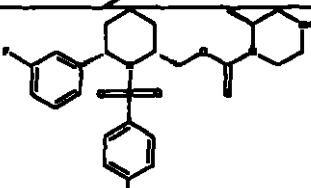
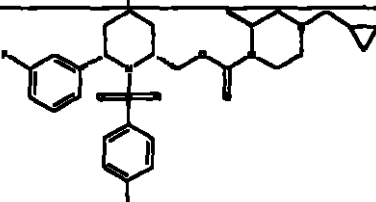
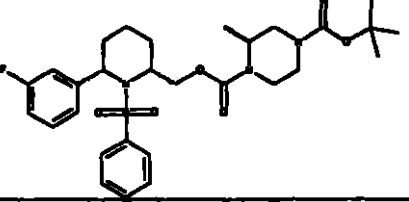
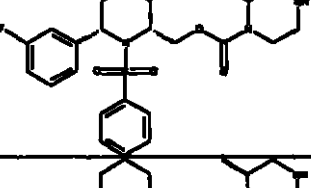
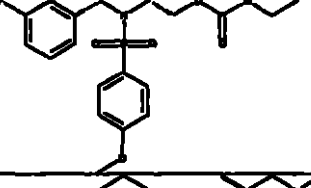
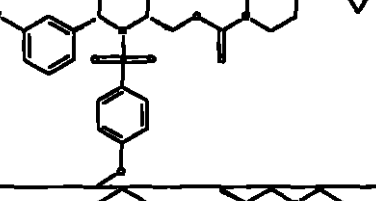
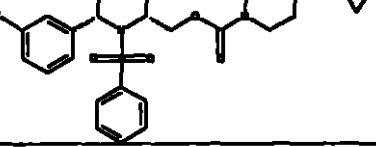
Se prepararon otros compuestos como se muestra a continuación:

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (min)	Masa Observada
170-A		5,56	574,1
170-B		5,41	575,1
170-C		5,21	546,1
170-D		5,36	546,1
170-E		5,21	593,3
170-F		5,18	578,1

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (min)	Masa Observada
170-G		5,555	610,1
170-H		5,72	614,1
170-I		5,55	582,1
170-J		5,58	564,1
170-K		5,12,2	578,1
170-L		5,58	578,1
170-M		5,72	566,1

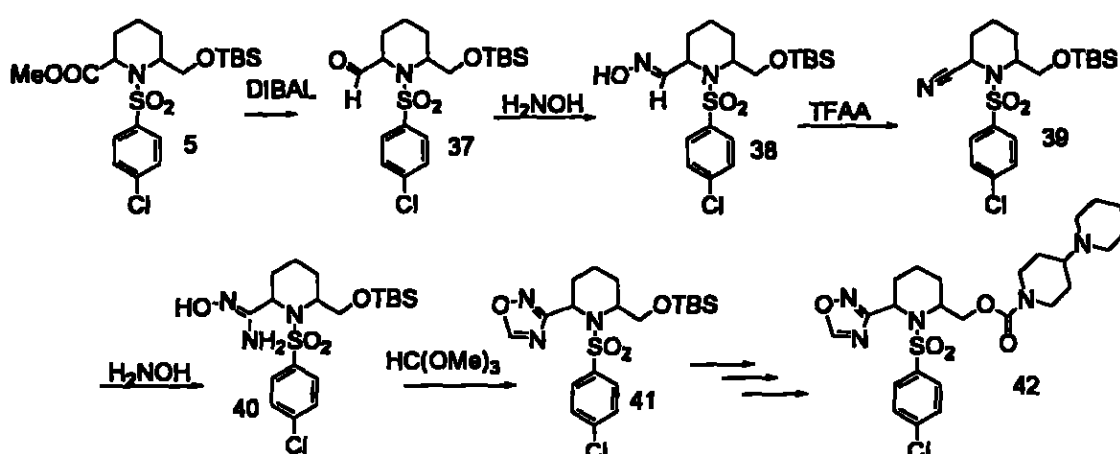
Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (min)	Masa Observada
170-N		6,05	610,1
170-O		6.05	594,1
170-P		5.22	510,1
170-Q		4,87	564.3
170-R		5,48	590.3
170-S		4,41	494,3
170-T		4,78	548,3

231236

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (min)	Masa Observada
170-U		5,98	606,1
170-V		4,75	490,1
170-W		5,38	544,1
170-X		5,92	576,1
170-Y		4,61	476,1
170-Z		4,51	506,1
170-AA		5,28	560,1
170-AB		5,12	531,1

Compuesto No.	Estructura	Tiempo de Retención (min)	Masa Observada
170-AC		5,55	568,3
170-AD		5,01	558,3

Ejemplo 171.

Pasp 1:

Se agregó 3,2 ml (3,2 mmol) de solución 1 M de DIBAL en tolueno a una solución de 1,35 g (2,92 mmol) del Compuesto 5 en 20,0 ml de DCM a -78°C . Se agitó la mezcla durante 5 minutos, se apagó con una solución de tartrato de potasio de sodio acuosa al 20 %, se calentó a temperatura ambiente, se extrajo con DCM, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto cromatográficamente utilizando DCM como solvente para suministrar 1,06 g de aldehído 37.

Paso 2:

Se calentó brevemente una mezcla de 3,21 g de aldehído 37, 3,21 g de clorhidrato de hidroxilamina, 8 ml de trietilamina y 50 ml de etanol con una pistola

de calor al punto de ebullición hasta que se disolvieron todos los componentes. Se agitó la mezcla de la reacción durante toda la noche a temperatura ambiente, se evaporaron los volátiles, se dividió el residuo entre DCM y agua, se re-extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto cromatográficamente utilizando un gradiente 5 hasta 20% de acetato de etilo en hexanos como solvente para suministrar 1,546 g de oxima 38.

Paso 3:

Se agregó 2,18 ml (27 mmol) de piridina seguido de 1,14 g (5,42 mmol) de ácido trifluoracético a una solución de 1,21 g (2,71 mmol) de oxima 38 en 12 ml de DCM. Se agitó la mezcla de la reacción durante 1 h, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto cromatográficamente utilizando acetato de etilo al 10 % en hexanos como solvente para suministrar 1,09 g de nitrilo 39.

Paso 4:

Se calentó una mezcla de 100 mg de nitrilo 39, 100 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 0,1 ml de base de Hunig y 1,0 ml de etanol a 80 °C durante 10 minutos, se retiró el calentador y se agitó durante 24 h. Se dividió la mezcla de la reacción entre agua y DCM, se secó la fase orgánica en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto cromatográficamente utilizando acetato de etilo al 30 % en hexanos como solvente con lo cual se obtuvieron 90 mg de amidoxima 40.

Paso 5:

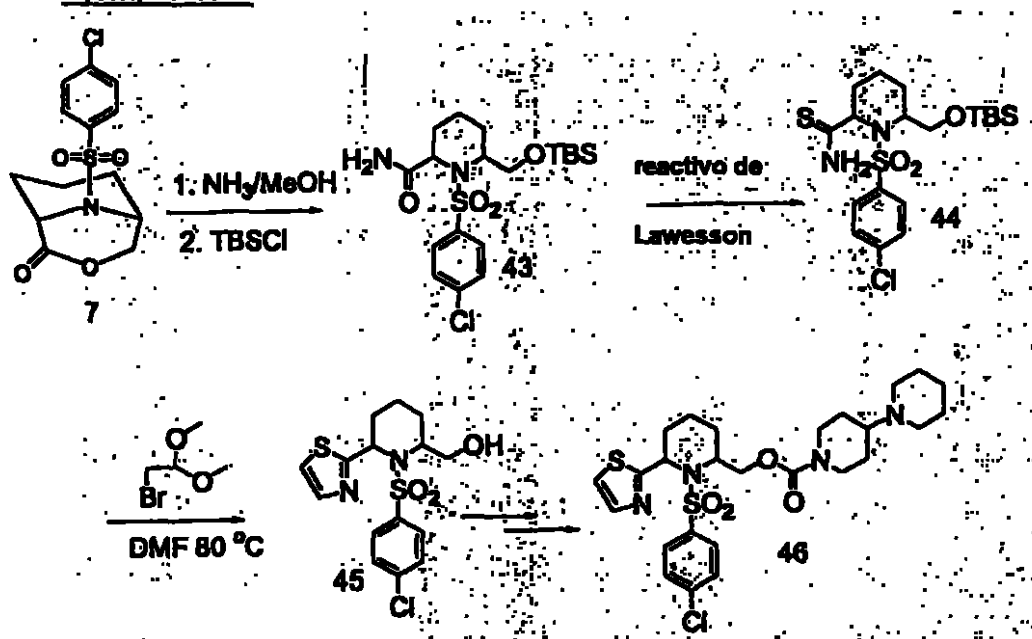
Se calentó una mezcla de amidoxina 40, 3,0 ml de trietilortoformiato, 5 mg de ácido tósico hidratado y 0,5 ml de DCM a 100 °C durante un período de 40 minutos. Se dividió la mezcla de la reacción entre DCM y bicarbonato de sodio saturado, se secó la fase orgánica en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó

el producto cromatográficamente utilizando acetato de etilo al 20 % en hexanos como solvente con lo cual se obtuvieron 70 mg de oxadiazol 41.

Paso 6:

Se llevó a cabo la conversión del oxadiazol 41 en el Compuesto 42 de acuerdo con los Pasos 1 y 2 del Ejemplo 166. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,67 (1H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,05$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,05$ Hz), 5,42 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 4,26 (1H, m), 4,12 (2H, m), 3,83 (2H, m), 2,69 (2H, m), 2,48 (4H, m), 2,37 (2H, m), 1,84-1,36 (15H, ser. m); MS (ES) m/e 552,1 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 172:



Paso 1:

Se agitó una mezcla de 1,0 g del Compuesto 7 en 10 ml de una solución 7 M de amoníaco en metanol durante un período de 3 h y se evaporaron los componentes volátiles. Se disolvió 500 mg del producto resultante en 5 ml de DMF y se trató con 152 mg (2,24 mmol) de imidazol y 218 mg (1,456 mmol) de TBSCl. Se agitó la mezcla de la reacción durante toda la noche, se diluyó en DCM, se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó y se concentró. Se purificó el producto cromatográficamente utilizando de acetato de etilo al 20 % en hexanos como solvente con lo cual se obtuvieron 500 mg de amida 43.

Paso 2:

Se calentó a reflujo una mezcla de 250 mg (0,56 mmol) de amida 43 y 226 mg (0,56 mmol) de reactivo de Lawesson en 3 ml de DCM durante 8h. Se evaporó el solvente y se purificó el producto por TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 30 % en hexanos como solvente de manera de obtener 70 mg de tioamida 44.

Paso 3:

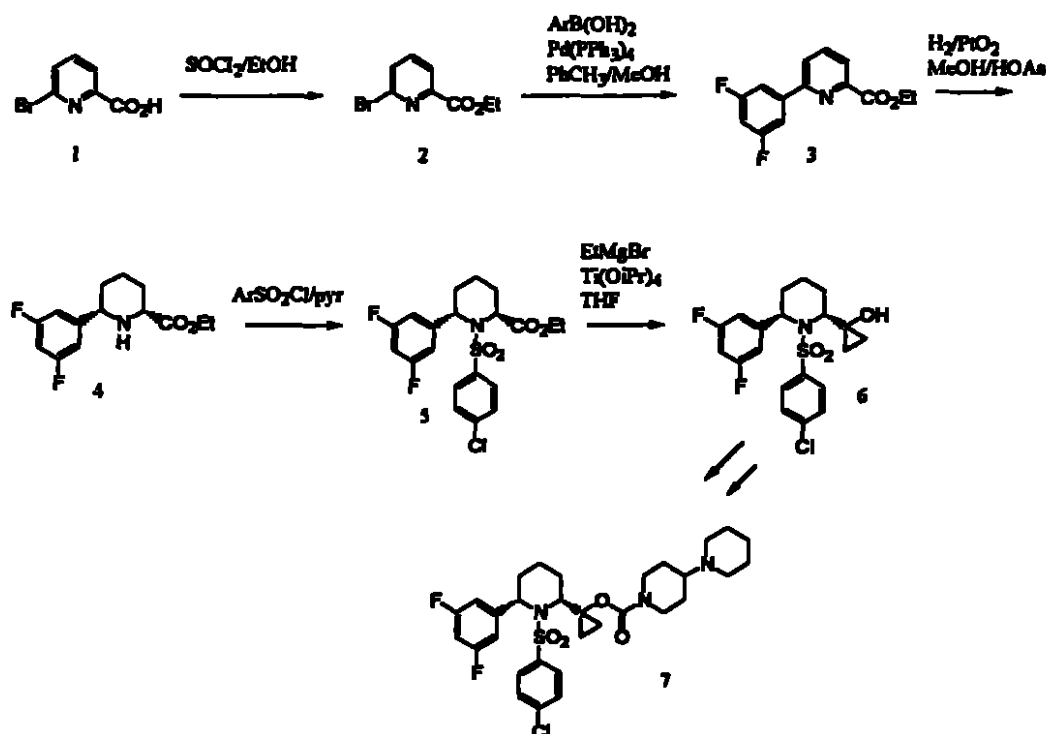
Se calentó una mezcla de 70 mg (0,151 mmol) de tioamida 44, 0,5 ml de dimetilacetal de bromoaldehído en 1 ml de DMF a 80 °C durante un período de 5 h. Se dividió la mezcla de la reacción entre DCM y NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró. Se purificó el producto cromatográficamente utilizando acetato de etilo al 30 % en hexanos como solvente con lo cual se obtienen 25 mg de tiazol 45.

Paso 4:

Se llevó a cabo la transformación del alcohol 45 en el Compuesto 46 de acuerdo con el Ejemplo 1, Pasos A y B. LCMS $m/z=567,1$, retención 4,88 minutos.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,36 (1H, m), 4,20 (2H, m), 3,83 (1H, dd, $J = 6,6, 11,0$ Hz), 3,63 (1H, dd, $J = 8,7, 11,0$ Hz), 2,82-2,33 (8H, ser. m.), 1,88-1,20 (15H, ser. m); MS (ES) m/e 567,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 173:

**Paso 1:**

Se agrega lentamente cloruro de tionilo (60 ml) a una solución en agitación de ácido 6-bromopicolínico (14,25 g, 70,3 mmol) en etanol anhidro (250 ml) a 5 °C. Después de que se completa la adición, retirar el baño refrigerante y agitar la mezcla a 25 °C durante 3 h. Evaporar el solvente en vacío, basificar el residuo acuoso con carbonato de sodio saturado, y extraer con DCM. Secar la fase orgánica en Na_2SO_4 y concentrar de manera de obtener 6-bromopicolinato de etilo en la forma de un sólido de color blanco (15,75 g).

Paso 2:

Calentar a reflujo 6-bromopicolinato de etilo (15,75 g, 68,5 mmol), ácido 3,5-difluorofenilborónico (12,98 g, 82,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (7,9 g, 6,85 mmol) y carbonato de sodio (18 g) en tolueno (160 ml) y metanol (80 ml) durante 16 h. Enfriar a temperatura ambiente, diluir en DCM, y filtrar. Lavar el filtrado con agua, concentrar la solución orgánica seca (Na_2SO_4), y purificar el residuo cromatográficamente utilizando acetato de etilo al 5 % en hexanos de manera de obtener 10,6 g del producto, en la forma de un sólido de color blanco.

Paso 3:

En una atmósfera de hidrógeno, agitar una solución del Compuesto 3 (10,5 g, 39,9 mmol) en metanol (400 ml) y ácido acético glacial (40 ml) en la presencia de óxido de platino (1,81 g) durante 72 h. Purgar la mezcla de la reacción con nitrógeno. Filtrar y luego concentrar la reacción en vacío. Fijar el residuo en agua, basificar con carbonato de sodio saturado, y extraer con DCM. Secar la fase orgánica en Na_2SO_4 y concentrar en vacío, con lo cual se obtiene una espuma de color amarillo claro (10,7 g).

Paso 4:

Se trata una solución del Compuesto 4 (10,7 g, 39,7 mmol) en piridina (100 ml) con cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (16,8 g, 79,5 mmol). Se calienta la mezcla a 60 °C durante 4 h. Enfriar a temperatura ambiente, concentrar en vacío, y se somete el residuo a cromatografía flash en gel de sílice (eluyéndose con acetato de etilo al 10 % en hexanos) de manera de obtener 14 g del producto, en la forma de un polvo de color blanco.

Paso 5:

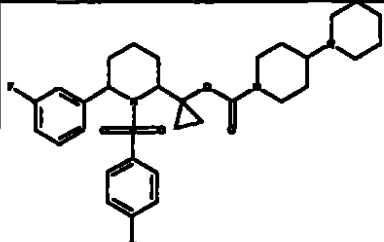
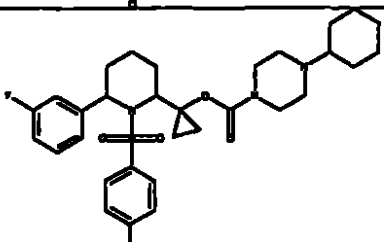
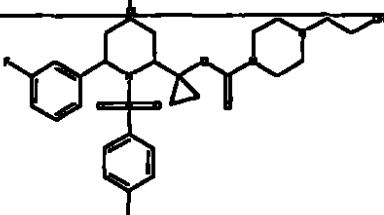
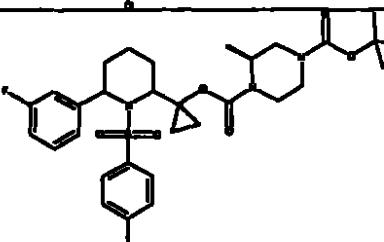
Se agrega lentamente una solución de bromuro de etilmagnesio (4,5 ml, 13,5 ml, 3M en Et_2O) a una solución en agitación del Compuesto 5 (2,0 g, 4,5 mmol) y isopropóxido de titanio (0,41 ml, 1,35 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) durante un período de 1 h a 5 °C, y se continúa la agitación durante 10 minutos. Luego, se vierte la mezcla en 10% HCl acuoso (45 ml) enfriado (5 °C) y se extraen los productos con DCM (3 X 25 ml). Se lavan los extractos de DCM combinados con agua (25 ml), se secan (Na_2SO_4), y se retira el solvente. Se obtiene el producto por cromatografía flash (eluyéndose con acetato de etilo al 13 % en hexanos) en la forma de un aceite de color amarillo claro (1,5 g).

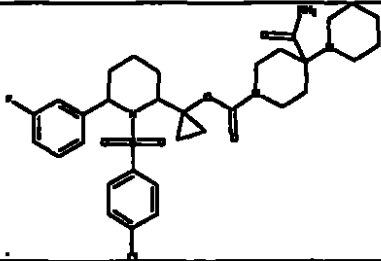
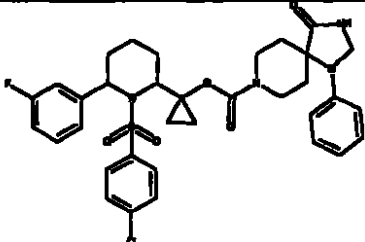
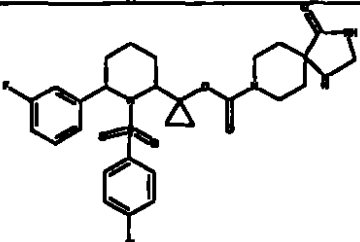
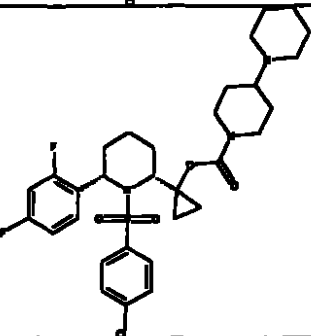
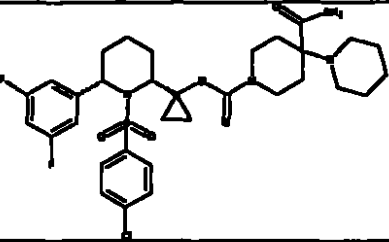
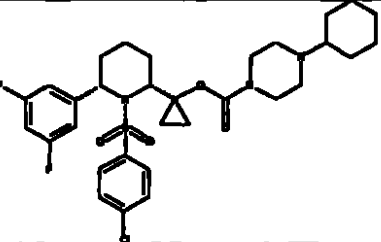
Paso 6:

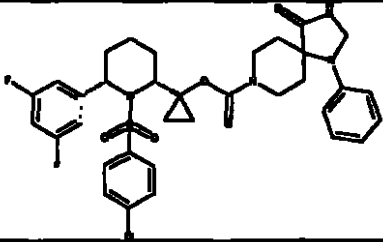
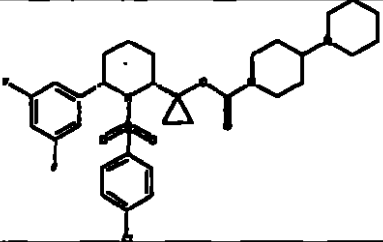
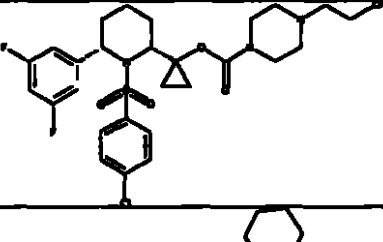
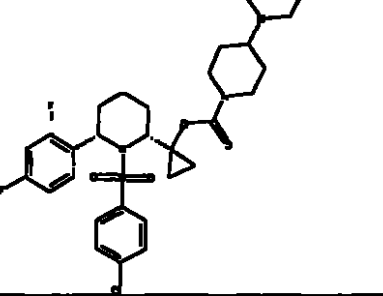
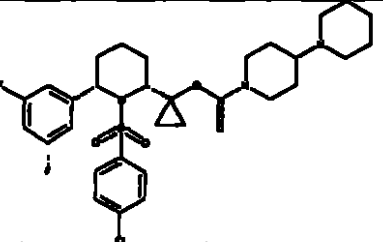
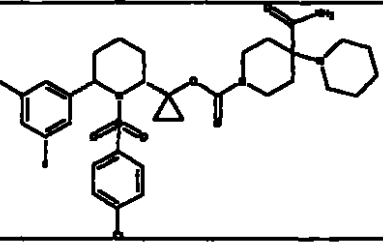
Se preparó el Compuesto partiendo del Compuesto 6, utilizando procedimientos similares a aquellos de Ejemplo 1, Paso 4(a) y 4(b), exceptuando que se modificó el Paso 4(a) y seguidamente se utilizó una mezcla 2:1 de THF y acetonitrilo como solvente en lugar de DCM, y se calentó la mezcla a 78 °C durante 16 h.

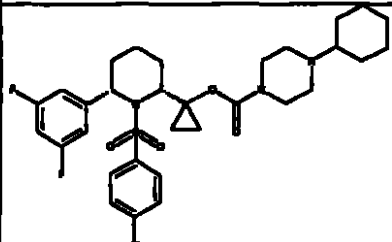
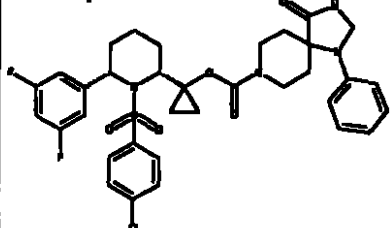
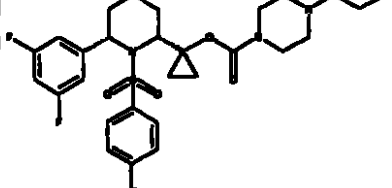
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,62 (1H, m), 5,50-4,60 (2H, m), 4,35-3,62 (2H, m), 2,90-2,20 (7H, m), 2,10-0,86 (16H, m), 0,85-0,63 (2H, m), 0,50-0,10 (2H, m); MS (ES) m/e 623,1 (M + H)⁺.

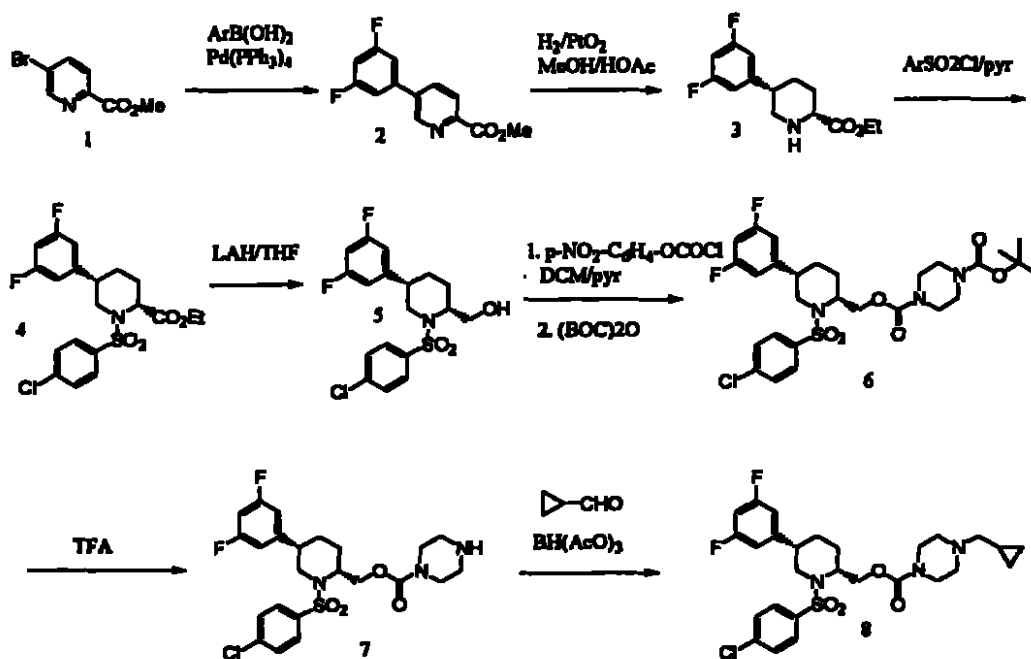
Se prepararon los compuestos por medio de un método similar.

Compuesto No..	Estructura	Tiempo de Retención	Masa Observada
173-A		5,45	604,1
173-B		5,55	604,1
173-C		4,95	566,1
173-D		5,62	636,2

Compuesto No..	Estructura	Tiempo de Retención	Masa Observada
173-E		4,65	647,4
173-F		5,08	667,4
173-G		4,24	591,3
173-I		5,75	622,1
173-J		5,12	665,2
173-K		5,45	622,1

Compuesto No..	Estructura	Tiempo de Retención	Masa Observada
173-L		5,42	685,2
173-M		5,55	622,1
173-N		5,02	584,1
173-O		5,75	622,1
173-P		5,55	622,1
173-Q		5,12	665,2

Compuesto No..	Estructura	Tiempo de Retención	Masa Observada
173-R		5,45	622,1
173-S		5,42	685,2
173-T		5,02	584,1

Ejemplo 174:

Paso 1:

Se obtuvo 5-bromopicolinato de metilo tal como se describió en J. J. Song y N. K. Yee, J. Org. Chem. 2001, 66, 605-608. Se trata una solución de este éster (2,5 g, 11,6 mmol) en una mezcla de tolueno (160 ml) y etanol (80 ml) con ácido 3,5-difluorobencenoborónico (2,19 g, 13,9 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,34 g, 1,16 mmol) y carbonato de sodio (2,5 g). Se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h. Se retira el solvente a presión reducida. Se re-disuelve el residuo en DCM, se lava con agua, se seca en Na_2SO_4 , se concentra y se purifica cromatográficamente utilizando acetato de etilo al 30 % en hexanos como solvente con lo cual se obtiene 2,17 g del producto.

Paso 2:

En una atmósfera de hidrógeno, agitar una solución del Compuesto 2 (2,3 g, 9,2 mmol) en metanol (90 ml) y ácido acético glacial (10 ml) en la presencia de óxido de platino (0,42 g) durante 8 h. Purgar la mezcla de la reacción con nitrógeno. Filtrar y luego concentrar la mezcla de la reacción en vacío. Recolectar el residuo en agua, basificar con carbonato de sodio saturado, y extraer con DCM. Secar la fase orgánica en Na_2SO_4 , y concentrar en vacío con lo cual se obtiene una espuma de color amarillo claro (2,3 g).

Paso 3:

Se trata una solución del Compuesto 3 (2,3 g, 9,2 mmol) en piridina (20 ml) con cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (3,8 g, 18,5 mmol). Se calienta la mezcla a 60 °C durante 16 h. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra en vacío, y se somete el residuo a cromatografía flash en gel de sílice (eluyéndose con acetato de etilo al 10 % en hexanos) con lo cual se obtiene 2,1 g del producto, en la forma de un polvo de color blanco.

Paso 4:

Se agrega lentamente una solución de hidruro de aluminio y litio (9,8 ml, 1M THF) a una solución helada del Compuesto 4 (2,1 g, 4,9 mmol) en THF (15 ml). Se retira el baño refrigerante y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se apaga la mezcla secuencialmente con agua (0,4 ml), NaOH al 15 % (0,4 ml) y agua (1,2 ml). Se agita la mezcla durante 1h, se filtra, se seca el filtrado sobre Na₂SO₄ y se concentra, con lo cual se obtiene 1,8 g del producto en la forma de un sólido de color amarillo.

Paso 5:

Este se preparó de acuerdo con el Paso 4 del Ejemplo 1, utilizando N-Boc piperazina en la última etapa como la amina.

Paso 6:

Se trata una solución del Compuesto 6 (100,0 mg, 0,163 mmol) en DCM (3 ml) con TFA, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó la mezcla con carbonato de sodio saturado, se extrae con DCM, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra, lo cual permite obtener 72,3 mg del producto, en la forma de un polvo de color blanco.

Paso 7:

Se agrega ciclopropanocarbozaldehído (20,0 mg, 0,28 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (60,0 mg, 0,28 mmol) y una gota de ácido acético a una solución del Compuesto 7 (50,0 mg, 0,097 mmol) en dicloroetano (2,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se diluye la mezcla en agua y se basificó con carbonato de sodio saturado. Se extrae el producto crudo con DCM, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se purificó el crudo por TLC preparativa (eluyéndose con 95:5:0,5; DCM:MeOH:NH₄OH) lo cual permite obtener 30,0 mg del producto, en la forma de un polvo de color blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,78 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,75-6,62 (3H, m), 4,50-4,36 (2H, m), 4,18-4,02 (1H, m), 3,89-3,71 (1H, m),

3,52 (4H, s ancho.), 3,08 (1H, t, J = 9,0 Hz), 2,65-2,34 (4H, m), 2,34 (2H, d, J = 6,6 Hz), 1,84-1,56 (4H, m), 0,95-0,74 (1H, m), 0,53 (2H, d, J = 7,8 Hz), 0,11 (2H, d, J = 4,5 Hz); MS (ES) m/e 569,1 (M + H)⁺.

Ensayo:

Se determinó la actividad de la gama-secretasa tal como fue descrito por Zhang et al. (*Biochemistry*, 40 (16), 5049-5055, 2001). Se expresa la actividad tanto en forma de una inhibición porcentual como en forma de la concentración del compuesto que produce un 50% de inhibición de la actividad de la enzima.

Reactivos. Fueron provistos anticuerpos W02, G2-10, y G2-11 por el Dr. Honrad Beyreuther (Universidad de Heidelberg, Alemania). El W02 reconoce residuos 5-8 A β péptido, mientras que el G2-10 y el G2-11 reconocen la estructura de terminal C específica de A β 40 y A β 42, respectivamente. Se adquirió el Biotin-4G8 de Senetec (St. Louis, MO). Todos los reactivos de cultivos de tejidos utilizados en este trabajo fueron de Life Technologies, Inc., a menos que se especifique lo contrario. Se adquirió Pepstatin A de Roche Molecular Biochemicals; el DFK167 fue provisto por Enzyme Systems Products (Livermore, CA).

Constructos cDNA, Cultivo de Tejidos, y Construcción de la Cepa de Células. Se ha descrito el constructo SPC99-Lon, que contiene los primeros 18 residuos y los 99 amino ácidos C-terminales de APP que transportan la mutación de London, (Zhang, L., Song, L., y Parker, E. (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 8966-8972). Al insertarse en la membrana, se procesa el péptido de señal de amino ácido 17, dejando una leucina adicional en la N-terminal de A β . Se clonó el SPC99-lon en el vector pcDNA4/TO (Invitrogen) y se transfectó en 293 células establemente transfectadas con pcDNA6/TR, que se suministra en el sistema T-REx (Invitrogen). Se seleccionaron las células transfectadas en medios Eagle Modificados de Dulbecco (DMEM) complementados con suero de feto bovino al

10 %, 100 unidades/ml, penicilina, 100 g/ml estreptomicina, 250 g/ml zeocina, y 5 g/ml blastidina (Invitrogen). Se exploraron las colonias para establecer la producción de A β , induciendo la expresión C99 con 1,0 g/ml de tetraciclina durante 16-20 h y analizando los medios condicionados con un inmuno-ensayo sándwich (ver más abajo). En estos estudios se utilizó uno de los clones, designado como pTRE.15

Preparación de la Membrana. Se indujo la expresión C99 en las células con 1,0 g/ml tetraciclina durante 20h. Se prepararon as células con forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) 1 M y brefeldin A (BFA) 1 M durante 5-6 h a 37 C antes del cultivo. Se lavaron las células 3 veces con suero salino frío tamponado con fosfato (PBS) y se cultivó en el tampón A que contenía Hepes 20 mM (pH 7,5), sucrosa 250 mM, KCl 50 mM, EDTA 2 mM, EGTA 2 mM, y tabletas completas inhibidoras proteicas (Roche Molecular Biochemicals). El material pelletizado de las células se congeló flash en nitrógeno líquido y se almacenó a -70 c antes de su utilización.

Para preparar las membranas, se re-suspendieron las células en el tampón A y se lisaron en una bomba de nitrógeno a 600 psi (42 kg/cm²). Se centrifugó el lisado de las células a 1500 g durante 10 minutos para retirar los núcleos y los grandes restos de células. Se centrifugó el sobrenadante a 100000 g durante 1 h. Se re-suspendió el material pelletizado de las membranas en el tampón A más NaCl 0,5 M, y se acumularon las membranas por centrifugación a 200000 g durante 1 h. El material pelletizado de las membranas, lavado con sal, se lavó otra vez en el tampón A y se centrifugó a 100000 g durante 1h. Se re-suspendió el material pelletizado final de las membranas en un pequeño volumen en el tampón A utilizando un homogeneizador de teflón-vidrio. Se determinó la concentración proteica, y se congelaron flash las alícuotas de membrana en nitrógeno líquido y se almacenaron a -70 C.

Reacción de la gamma.Secretasa y Análisis del Aβ. Para medir la actividad de la γ-secretasa, se incubaron las membranas a 37 C durante 1 h en 50 L de tampón que contenía Hepes 20 mM (pH 7,0) y EDTA 2 mM. Al finalizar la incubación, se midieron los valores de Aβ 40 y Aβ 42 utilizando un inmuno-ensayo basado en ECL (electroquimioluminiscencia). Se identificó el Aβ 40 mediante pares de anticuerpo TAG-G2-10 y biotina-W02, mientras que se identificó el Aβ 42 con TAG-G2-11 y biotina-4G8. Se midió la señal de la ECL utilizando un instrumento ECL-M8 (IGEN International, Inc.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos presentados fueron los valores medios de las mediciones de duplicadas y triplicadas en cada uno de los experimentos. Se confirmaron las características descritas de la actividad de la γ-secretasa, utilizando más de cinco preparaciones de membrana independientes.

Utilizando el ensayo arriba mencionado, los compuestos de los Ejemplos 1-29, 31-33, 35-48, 50-61, 63-67, 67A-67BR, 68, 69, 71-74, 74A, 74 B, 74C, 75, 76, 78-83, 85-99, 101-159, 159A, 159B, 159C, 160, 160A-160AA, 161, 161A-161G, 162, 162A, 162B, 162C, 164, 164A, 164B, 164C, 165-167, 167A, 167B, 167C, 168, 168A, 169, 169A-169D, 170, 170A-170D, 171-173, 173A-173T, y 174 mostraron valores de IC₅₀ dentro de un intervalo de valores de alrededor de 0,0002 a alrededor de 15 μM. Los compuestos de los Ejemplos 67B, 67E, 67N, 67P, 67U, 67AG, 67AT, 67AW, 67AY, 67BA, 67BD, 67BE, 67BG, 67BH, 67BL, 160B, 160K, 161, 161A, 161E, 161F, 173, 173A, 173B, 173C, 173E, 173G, 173I, 173J, 173K, 173L, y 173N mostraron valores de IC₅₀ dentro de un intervalo de valores de alrededor de 0,0002 a alrededor de 0,15 μM.

Seguidamente se muestra la actividad inhibidora sobre la γ-secretasa, de algunos de los compuestos inventivos:

Ejemplo	IC50 (μM)
7-B	,0027
7-AT	,0038

7-BG	,0023
61-A	,0028
73	,0002
73-A	,0007
73-C	,0018
73-E	,0027
73-J	,0008
73-N	,0024

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más de los compuestos de la Formula I. Para preparar las composiciones farmacéuticas partiendo de los compuestos descritos en esta invención, los vehículos aceptables farmacéuticamente, inertes, pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las formas de preparación sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersibles, cápsulas, cachets y supositorios. Los polvos y las tabletas pueden contener desde alrededor de 5 hasta alrededor de 95 por ciento de compuesto activo. En el arte se conocen vehículos sólidos adecuados, tales como por ejemplo el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Se pueden utilizar las tabletas, los polvos, los cachets y las cápsulas en forma de dosis sólidas adecuadas para su administración oral. Se pueden encontrar ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos para la manufactura de diversas composiciones, en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Se pueden mencionar, como ejemplos, agua o soluciones agua-propileno glicol para inyecciones parenterales o para adición de edulcorantes u opacificadores para soluciones, suspensiones y emulsiones. Orales.. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones la para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para ser inhaladas pueden incluir soluciones y sólidos en la forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

También están incluidas las preparaciones de forma sólida que tienen por objeto ser convertidas, poco antes de ser utilizadas, en preparaciones de forma líquida tanto para la administración oral como la parenteral.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrables transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico tipo matriz o tipo reservorio, tal como es convencional en el arte para este propósito.

Preferentemente, la preparación farmacéutica se encuentra en la forma de una dosis unitaria. De tal forma, se subdivide la preparación en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del compuesto activo, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria puede ser variada o ajustarse desde alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 1000 mg, preferentemente desde alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 750 mg, más preferentemente de alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 500 mg, y mucho mas preferentemente aun, de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 250 mg, en función de la aplicación particular.

La dosificación real utilizada puede variar en función de las necesidades del paciente y de la gravedad de la condición sometido a tratamiento. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular se encuentra dentro del campo de una persona con pericia en el arte. Para mayor

comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día, en función de necesidad.

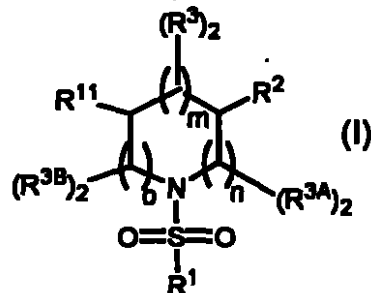
Se regulará la cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales aceptables farmacéuticamente de acuerdo con el criterio del médico clínico a cargo, considerando tales factores como la edad, la condición y el tamaño (peso) del paciente como también la gravedad de los síntomas que se van a tratar. Un régimen de dosificación diaria típica recomendada para la administración oral puede variar entre aproximadamente 0,04 mg/día y aproximadamente 4000 mg/día, dividido en de 1 a 4 dosis.

Si bien la presente invención ha sido descrita junto con sus formas de realización específicas establecidas anteriormente, son muchas las alternativas, modificaciones y variaciones de la misma que serán evidentes a las personas con pericia en el arte. Todas esas alternativas, modificaciones y variaciones están destinados a recaer dentro del espíritu y alcances de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Un compuesto de la Fórmula :



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

(A) R^1 es seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) arilo no sustituido;
- (2) arilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1- 3) grupos R^5 ;
- heteroarilo no sustituido; y
- heteroarilo sustituido por uno o mas grupos (por ejemplo, 1- 3) R^5 ;

(B) R^2 es seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) alquilo;
- (2) $-X(CO)Y$;
- (3) $-alquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$;
- (4) $-alquileo-C_0-C_6-cicloalquileo-C_2-C_6-alquileo-C_0-C_6-X(CO)Y$;
- (5) arilo;
- (6) arilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1- 3) grupos R^5 ;
- (7) heteroarilo;
- (8) heteroarilo sustituido por uno o mas grupos (por ejemplo, 1- 3) R^5 ;

(C) Cada uno de los R^3 es independientemente el uno del otro seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) H, y

(2) alquilo, y

(D) cada uno de R^{3A} y R^{3B} es independientemente el uno del otro seleccionado de entre el grupo consistente en:

(1) H; y

(2) alquilo;

(E) R^5 es independientemente el uno del otro seleccionado de entre el grupo consistente en:

(1) halo;

(2) $-CF_3$;

(3) $-OH$;

(4) $-Oalquilo$;

(5) $-OCF_3$;

(6) $-CN$;

(7) $-NH_2$;

(8) $-C^2alquilo$;

(9) $-CONR^6R^7$;

(10) $-alquileno-NR^6R^7$;

(11) $-NR^6COalquilo$;

(12) $-NR^6COarilo$;

(13) $-NR^6COheteroarilo$; y

(14) $-NR^6CONR^6R^7$;

(F) X es seleccionado entre el grupo consistente en:

(1) $-O-$;

(2) $-NH-$;

(3) $-Nalquilo$; y

(4) $-Oalquileno$;

(G) Y es seleccionado entre el grupo consistente en:

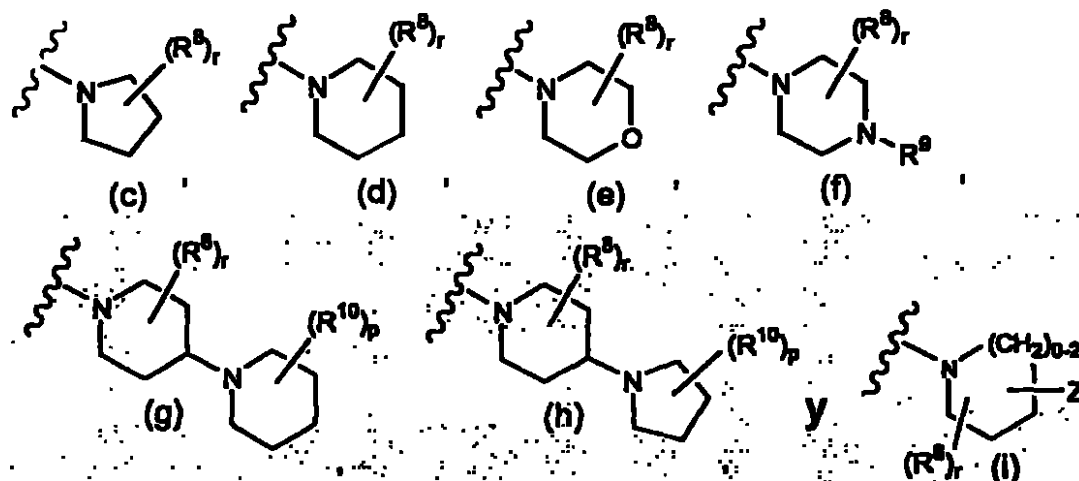
- (1) $-NR^6R^7$;
- (2) $-N(R^3)(CH_2)_bNR^6R^7$ en lo cual b es 2-6;
- (3) arilo no sustituido;
- (4) heteroarilo no sustituido;
- (5) -alquilo;
- (6) -cicloalquilo,
- (7) arilalquilo no sustituido;
- (8) arilcicloalquilo no sustituido;
- (9) heteroarilalquilo no sustituido;
- (10) heteroarilcicloalquilo no sustituido;
- (11) arilheterocicloalquilo no sustituido;
- (12) arilo sustituido;
- (13) heteroarilo sustituido;
- (14) arilalquilo sustituido ;
- (15) arilcicloalquilo sustituido;
- (16) heteroarilalquilo sustituido;
- (17) heteroarilcicloalquilo sustituido ; y
- (18) arilheterocicloalquilo sustituido;

estando la parte arilo en dichos grupos sustituidos (12), (14), (15) y (18) de dicho grupo Y, y la parte heteroarilo en dichos grupos sustituidos (13), (16), y (17) de dicho grupo Y, sustituidos por uno o mas (por ejemplo, de 1 a 3) sustituyentes independientemente entres i seleccionados de entre el grupo consistente en:

- (a) halo;
- (b) $-CF_3$;
- (c) $-OH$;
- (d) -Oalquilo;
- (e) $-OCF_3$;

- (f) -CN;
- (g) -NH₂;
- (h) -C²(C₁-C₆)alquilo;
- (i) -C(O)NR⁶R⁷;
- (j) alquilen-C₁-C₆-NR⁶R⁷;
- (k) -NR⁶COalquilo;
- (l) -NR⁶COarilo;
- (m) -NR⁶COheteroarilo; y
- (n) -NR⁶CONR⁶R⁷;

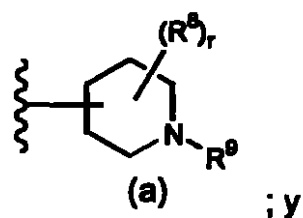
o, Y es seleccionado entre el grupo consistente en:



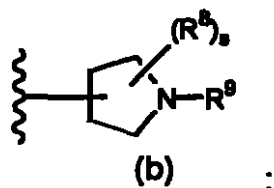
(H) R⁸ y R⁷ son independientemente entre si seleccionados de entre el

grupo consistente en:

- (1) H;
- (2) alquilo;
- (3) cicloalquilo;
- (4) arilalquilo;
- (5) heteroarilalquilo;
- (6)



(7)



(I) cada uno de los R^8 es independientemente de los demás seleccionado de entre el grupo consistente en:

- (1) alquilo; y
- (2) alquilo sustituido por de 1 a 4 grupos hidroxil;
- (J) cada uno de R^9 es independientemente seleccionado entre el grupo

consistente en:

- (1) H;
- (2) alquilo;
- (3) alquilo sustituido por de 1 a 4 grupos hidroxil;
- (4) cicloalquilo;
- (5) cicloalquilo sustituido por de 1 a 4 grupos hidroxil;
- (6) arilalquilo;
- (7) heteroarilalquilo;
- (8) $-C(O)O$ alquilo;
- (9) alquilen-O-alquilen-OH (preferentemente, $-alquilen-C_2-C_6-O-alquilen-C_1-C_8-OH$, mas preferentemente $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OH$);
- (10) arilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1-3) grupos R^5 ; y
- (11) heteroarilo sustituido por uno o mas (por ejemplo, 1-3) grupos R^5 ;
- (12) heteroarilo no sustituido;
- (13) arilo no sustituido; y

(14) -alquileo-C(O)Oalquilo (por ejemplo, -alquileo-C₁-C₆-C(O)O-alquilo C₁-C₆;

(K) cada uno de R¹⁰ es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en:

- (1) H; y
- (2) alquilo;
- (L) R¹¹ es seleccionado entre el grupo consistente en:
 - (1) arilo no sustituido;
 - (2) arilo sustituido;
 - (3) heteroarilo no sustituido,
 - (4) alquilo;
 - (5) cicloalquilo;
 - (6) arilalquilo no sustituido;
 - (7) arilcicloalquilo no sustituido,
 - (8) heteroarilalquilo no sustituido;
 - (9) heteroarilcicloalquilo no sustituido;
 - (10) arilheterocicloalquilo no sustituido;
 - (11) alcoxialquilo;
 - (12) heteroarilo sustituido;
 - (13) arilalquilo sustituido;
 - (14) arilcicloalquilo sustituido;
 - (15) heteroarilalquilo sustituido;
 - (16) arilheterocicloalquilo sustituido;

estando la parte arilo en dichos grupos sustituidos (2), (13), (14) y (16) de dicho grupo R¹¹, y la parte heteroarilo en dicho grupos sustituidos (12) y (15) de dicho grupo R¹¹, sustituidos por uno o mas (por ejemplo, de 1 a 3) sustituyentes independientemente entre si seleccionados entre el grupo consistente en:

- (a) halo;
- (b) $-\text{CF}_3$;
- (c) $-\text{OH}$;
- (d) $-\text{Oalquilo}$;
- (e) $-\text{OCF}_3$;
- (f) $-\text{CN}$;
- (g) $-\text{NH}_2$;
- (h) $-\text{C}^2\text{alquilo}$; $-\text{C}_1-\text{C}_6$;
- (i) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$;
- (j) $-\text{alquileno}-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{NR}^6\text{R}^7$;
- (k) $-\text{NR}^6\text{COalquilo}$;
- (l) $-\text{NR}^6\text{COarilo}$;
- (m) $-\text{NR}^6\text{COheteroarilo}$; y
- (n) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$;
- (M) m vale de 0 a 3, y n vale de 0 a 3, o vale de 0 a 3, de manera tal que $m+n+o$ es 1, 2, 3 ó 4;
- (N) p vale de 0 a 4;
- (O) r vale de 0 a 4;
- (P) s vale de 0 a 3; y
- (Q) Z es seleccionado entre el grupo consistente en:
 - (1) heterocicloalquilo no sustituido ;
 - (2) heterocicloalquilo no sustituido ;
 - (3) $-\text{NH}_2$;
 - (4) $-\text{NH}(\text{alquilo})$;
 - (5) $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ en lo cual cada uno de los alquilo es igual o diferente de los demás;
 - (6) $-\text{NH}(\text{cicloalquilo no sustituido})$;

- (7) -NH(cicloalquilo sustituido);
- (8) -N(alquilo)(cicloalquilo no sustituido);
- (9) -N(alquilo)(cicloalquilo sustituido);
- (10) -NH(aralquilo no sustituido);
- (11) -NH(aralquilo sustituido);
- (12) -N(alquilo)(aralquilo);
- (13) -NH(heterocicloalquilo no sustituido);
- (14) -NH(heterocicloalquilo no sustituido);
- (15) -N(alquilo)(heterocicloalquilo no sustituido),
- (16) -N(alquilo)(heterocicloalquilo sustituido);
- (17) -NH(heteroaralquilo no sustituido);
- (18) -NH(heteroaralquilo sustituido);
- (19) -NH-alquilen-(cicloalquilo no sustituido);
- (20) -NH-alquilen-(cicloalquilo sustituido);
- (21) -N(alquilo)alquilen-(cicloalquilo no sustituido);
- (22) -N(alquilo)alquilen-(cicloalquilo sustituido);
- (23) -NHalquilen-(heterocicloalquilo no sustituido ;
- (24) -NHalquilen-(heterocicloalquilo sustituido);
- (25) -N(alquilo)alquilen-(heterocicloalquilo no sustituido ;
- (26) -N(alquilo)alquilen-(heterocicloalquilo sustituido);
- (27) heterocicloalquilo benzofusionado no sustituido (por ejemplo, las estructuras o y ab); y
- (28) heterocicloalquilo benzofusionado sustituido;

en lo cual dicha parte heterocicloalquilo sustituido de los sustituyentes (2), (14), (16), (24), (26) y (27) del grupo Z, y dicha parte cicloalquilo sustituido de los sustituyentes (7), (9), (20) y (22) del grupo Z, y dicha parte arilo sustituido del sustituyente (11) del grupo Z, y dicha parte heteroarilo del sustituyente (18) del

grupo Z, están sustituidos por de 1 a 3 grupos independientemente entre si seleccionados entre el grupo consistente en:

- (a) alquilo;
- (b) -OH;
- (c) -Oalquilo;
- (d) -O(CO)alquilo;
- (e) -O(CO)arilo;
- (f) -NH₂;
- (g) -NH(alquilo);
- (h) -N(alquilo)₂ siendo los alquilo, iguales o diferentes entre si entre si;
- (i) -NH(CO)alquilo;
- (j) -N(alquilo)(CO)alquilo;
- (k) -NH(CO)arilo;
- (l) -N(alquilo)(CO)arilo;
- (m) -COalquilo;
- (n) -COarilo;
- (o) -CONH₂;
- (p) -CONH(alquilo);
- (q) -CON(alquilo)₂ siendo los alquilo, iguales o diferentes entre si;
- (r) -COOalquilo;
- (s) -alquilen-C(O)Oalquilo (por ejemplo, -alquilen-C₁-C₃-C(O)Oalquilo

C₁-C₆;

- (t) piperidinilo;
- (u) pirrolidinilo;
- (v) 1,1-etilendioxi;
- (w) arilo;
- (x) heteroarilo; y

(y) $-O-CH_2CH_2-O-$ estando ambos átomos de oxígeno ligados al mismo átomo de carbono, y con la condición que las partes arilo y heteroarilo de dicho grupo Z no estén sustituidos por dicho grupo $-O-CH_2CH_2-O-$.

2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:

(A).- R^1 es arilo sustituido por uno o mas grupos R^5 ;

(B).- n vale 0 ó 1 y m vale 1, 2, ó 3, de manera tal que $m + n = 3$;

(C).- p vale 0 ó 1; y

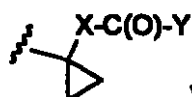
(D).- R^2 es $-X(CO)Y$, $-alquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$ ó $-alquileo-C_0-C_6-cicloalquileo-C_2-C_6-alquileo-C_0-C_6-X(CO)Y$.

3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual:

(A).- R^1 es fenilo sustituido por uno o mas grupos R^5 ; y

(B).- n vale 0 y m vale 3.

4.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 es



y X e Y son como anteriormente definidos.

5.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^1 es fósforo sustituido por uno o mas átomos de halógeno.

6.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:

(A).- R^1 es arilo sustituido por uno o mas grupos R^5 ;

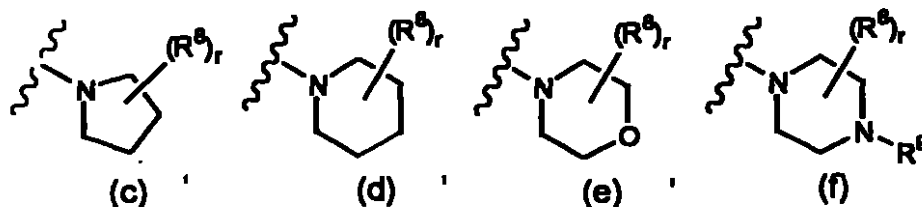
(B).- n vale 0 ó 1 y m vale 1, 2, ó 3, de manera tal que $m + n = 3$;

(C).- p vale 0 ó 1; y

(D).- R^2 es $-X(CO)Y$, $-alquileo-C_1-C_6-X(CO)Y$ ó $-alquileo-C_0-C_6-cicloalquileo-C_2-C_6-alquileo-C_0-C_6-X(CO)Y$.

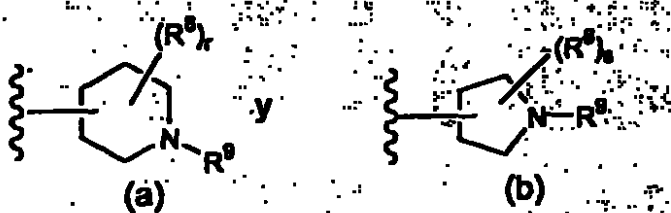
(E).- X es O;

(F).- Y es $-NR^6R^7$; o, Y es seleccionado de entre el grupo consistente en:





(G).- R^6 y R^7 son independientemente entre si seleccionados de entre el grupo consistente en: H, metilo, etilo, cicloalquilo C_3-C_8 , arilalquilo C_1-C_8 , 4-piridilmetilo, y

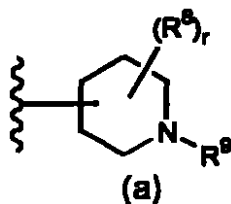


7.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual:

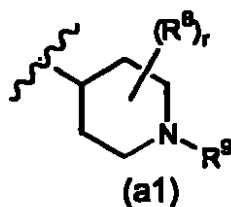
(A).- R^1 es fenilo sustituido con uno o mas grupos R^5 ;

(B).- n vale 0 y m vale 3;

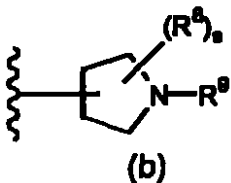
(C).- Dicho grupo



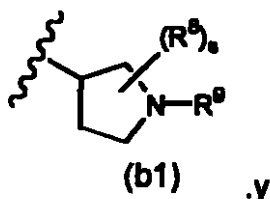
es un grupo de la Fórmula:



(D).- dicho grupo



es un grupo de la Fórmula:



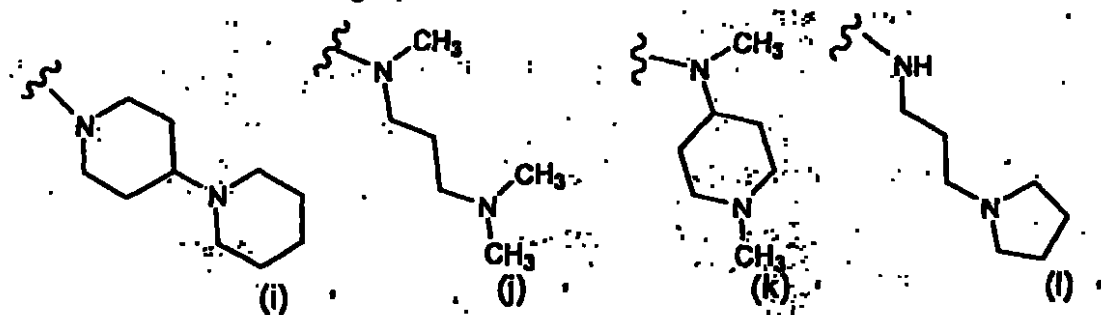
(E).- R^{11} es seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo, arilalquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8 alquilo.

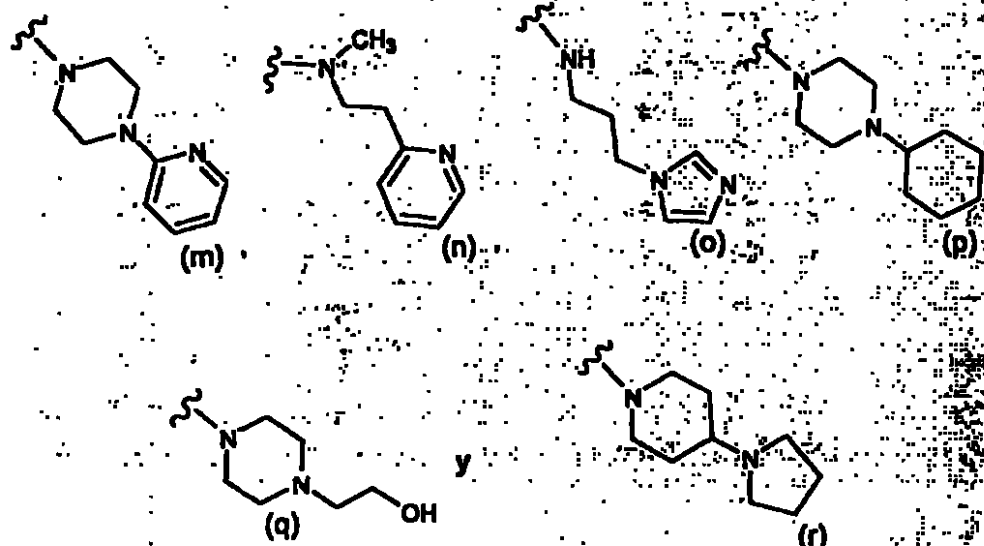
8.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el cual dicho R^{11} es seleccionado de entre el grupo consistente en: metilo, etilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, $-(CH_2)_2$ fenilo, y $-CH_2OCH_3$.

9.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual R^1 es fenilo sustituido con uno o mas átomos de halógeno.

10.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual R^{11} es fenilo sustituido con uno o mas átomos de halógeno.

11.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual Y es seleccionado de entre el grupo consistente en :





12.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre un compuesto final de los Ejemplos 1-29, 31-33, 35-48, 50-61, 63-67, 67A-67BS, 68,69, 71-74, 74A, 74B, 74C, 75, 76, 78-83, 85-99,101-159,159A, 159B, 159C, 160, 160A-160AA, 161, 161A-161G, 162, 162A, 162B, 162C, 164, 164A, 164B, 164C, 165-167, 167A, 167B, 167C, 168, 168A, 169, 169A-169D, 170, 170A-170AD, 171-173, 173A-173T, y 174.

13.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre un compuesto final de los Ejemplos 67B, 67E, 67N, 67P, 67U, 67AG, 67AT, 67AW, 67AY, 67BA, 67BD, 67BE, 67BG, 67BH, 67BL, 160B, 160K, 161, 161A, 161E, 161F, 173, 173A, 173B, 173C, 173E, 173G, 173I, 173J, 173K, 173L y 173N.

14.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre un compuesto final de los Ejemplos 7-B, 7-AT, 7-BG, 73, 61-A, 73, 73-A, 73-C, 73-E, 73-J, y 73-N.

15.- Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16.- El uso de uno o mas compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para inhibir la gamma-secretasa en un paciente que necesite un tratamiento de este tipo,

17.- El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o mas compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de uno o mas enfermedades neurodegenerativas en un paciente que necesite un tratamiento de este tipo.

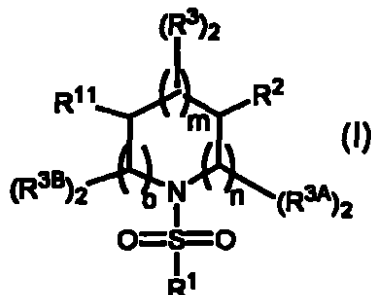
18.- El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o mas compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para inhibir la deposición de la proteína β amiloide en un paciente que necesite un tratamiento de este tipo.

19.- El uso de uno o mas compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer en un paciente que necesite un tratamiento de este tipo.

p.: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

La presente invención revela novedosos inhibidores de la gamma secretasa, de la Fórmula:



en la cual:

R^1 es un grupo arilo sustituido o heteroarilo sustituido;

R^2 es un grupo R^1 , alquilo, $-X(CO)Y$, o alquilen- $-X(CO)Y$, siendo X e Y como anteriormente definidos:

cada uno de los R^3 y cada uno de los R^{3A} es independientemente entre si H ó alquilo;

R^{11} es alquilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, o alcoxialquilo. También se revela un método para tratar la Enfermedad de Alzheimer mediante uno o mas compuestos de la invención..

PATENT COOPERATION TREATY

270
291

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Kalyanaraman, Palaiyur SCHERING CORPORATION PATENT DEPARTMENT K-6-1-1990 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, NJ 07033-0651 ETATS-UNIS D'AMERIQUE		PATENT DEPARTMENT RECEIVED JAN 06 2004 Computer Input Date: 1-7-04 PA: Attny: GER ☐ FILE ☐ CHECK FILE		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1) Date of mailing (day/month/year): 28/12/2003	
Applicant's or agent's file reference CN01538K		IMPORTANT NOTIFICATION			
International application No. PCT/US 03/ 03471		International filing date (day/month/year) 05/02/2003		Priority date (day/month/year) 06/02/2002	
Applicant SCHERING CORPORATION et al.					

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

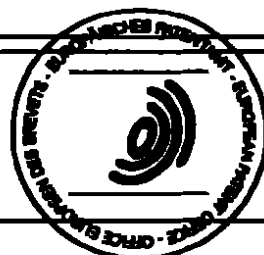
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, Gitschiner Str. 103
 D-10969 Berlin - Germany
 Tel.: (+49-30) 25901-0
 Fax: (+49-30) 25901-840

Authorized officer

TSOGKA P
 Tel. (+49-89) 2399 2828



271
272

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference CND1538K	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 03/ 03471	International filing date (day/month/year) 05/02/2003	Priority date (day/month/year) 06/02/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D211/96		
Applicant SCHERING CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20/08/2003	Date of completion of this report 22/12/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, Gitschiner Str. 103 D-10969 Berlin - Germany Tel.: (+49-30) 25901-0 Fax: (+49-30) 25901-840	Authorized officer DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828



2A
223

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/03471

273
274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/96 C07D401/12 A61K31/4427 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 02554 A (HOFFMANN LA ROCHE) 10 January 2002 (2002-01-10)	1-19
Y	page 1, formula I page 2, line 17 page 12, line 11,12,14,18	1-19
Y	WO 99 45006 A (MAGUIRE ROBERT JOHN ;PALMER MICHAEL JOHN (GB); WYTHES MARTIN JAMES) 10 September 1999 (1999-09-10) page 2, line 27,28 page 3, formula (I) Examples	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2003

Date of mailing of the international search report

25/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/US 03/03471

274
275

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202554 A	10-01-2002	AU 8187701 A	14-01-2002
		BR 0112093 A	13-05-2003
		WO 0202554 A1	10-01-2002
		EP 1299383 A1	09-04-2003
		NO 20026263 A	27-12-2002
		US 2002019424 A1	14-02-2002
WO 9945006 A	10-09-1999	AU 2181099 A	20-09-1999
		BR 9908480 A	05-12-2000
		CA 2322442 A1	10-09-1999
		EP 1060178 A1	20-12-2000
		WO 9945006 A1	10-09-1999
		JP 2002505329 T	19-02-2002

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Descripción de la invención.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

() ()

() ()

() ()

() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

() ()

() ()

() ()

() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

() ()

() ()

() ()

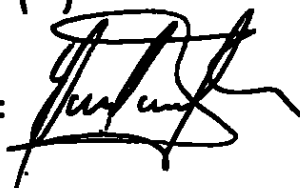
() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINTENDENCIA Y CREGENCIA
Radicación : 04976753 00000000 Folios: 274
Fecha (GRI): 26-04-06 16:58:49
Trámite : 011 FCT-PATENT 379 FASE MACI 411 FASENTIN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SCHERING CORPORATION
PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY, INC.

Oficio N° 66437

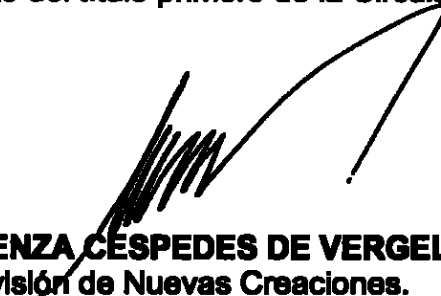
ASUNTO:	Radicación N°	04-76759
	Solicitud internacional	PCT/US2003/03471
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

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

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY, INC., con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 19.10.2004