



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 00-031252-A-00000-0000

Fecha: 2000-05-02 17:05:13

Tra. 2 PATENTES

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 1 REGDEPOSITO

Folios: 119

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organizacion CSA Ltda

DVN
Nov

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No. 00 - 31252 A

54. TÍTULO DERIVADOS DE PIPERIDINA UTILES
COMO ANTAGONISTAS DE CCR5

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 K 31/445

71. SOLICITANTE Schering Corporation

DOMICILIO New Jersey - U.S.A.

74. APODERADO CARLOS OLARTE

22. BOGOTÁ, D. C., _____

202038

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-031252-A-00000-0000

Fecha: 2000-05-02 17:05:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION.

Dirección: 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Kenilworth, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 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

TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: BAHIGE M. BAROUDY, HUBERT B. JOSIEN, BRIAN A. MCKITTRICK,
BERNARD R. NEUSTADT, RUO STEENSMA, SUSAN F. VICE, JOHN W.

CLADER, STUART W. McCOMBIE, MICHAEL W. MILLER, ANANDAN

PALANI, JAYARAM R. TAGAT, MARK A. LAUGHLIN

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

Título (54) DERIVADOS DE PIPERIDINA UTILES COMO ANTAGONISTAS DE
CCR5.

6

Clasificación Internacional (51) _____

7

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 4, 1999

(31) Número de Solicitud

09/305,187

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ otro ☐ cual _____

9

Comprobante de pago No. 73,913

Fecha Septiembre 23, 2005

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 00-31252.
02-05-2000
Folios: 117
Radication : 00031252 00000006
Fecha (AMD): 2005-09-30 16:56:19
Tramite : 012 PATENTES D 1 REGISTRAR 324 COMPLETAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref: Expediente No.00.031.252

Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS DE PIPERIDINA ÚTILES COMO ANTAGONISTAS DE CCR5".

Solicitante: SCHERING CORPORATION.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL** para la solicitud de patente en referencia.
2. Para facilidad del Examinador, adjunto una Tabla (ANEXO 1) donde se hace referencia al soporte de las reivindicaciones de forma individual.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Adjunto: Solicitud Divisional.
Anexo 1.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente No. 00.031.252**
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad. **Ver Expediente No. 00.031.252**
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad. **Ver Expediente No. 00.031.252**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Resumen.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ 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.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00031252 00000006 Folios: 117
Fecha (AMD): 2005-09-30 16:56:19
Framite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 74,867
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36765273	27/09/2005	2,782,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	124,000.00
		TOTAL :	\$ 124,000.00

SON: CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 73,913
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27525937	23/09/2005	12,000.00
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36765277	23/09/2005	1,984,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIONALES

Generar el stiker con el rótulo correspondiente al consecutivo 0.

Radicación # 0031252 A
Fecha de presentación 2/05/2020

Pegar en hoja blanca

Otros stickers

Radicado # _____

Acumularlo al radicado _____

Radicado # _____

Acumularlo al radicado _____

Radicado # _____

Corregir en el sistema colocando la letra A o B sin generar stiker y colocarle con esfero la A o la B según el caso en el stiker existente.

Radicado # _____

Corregir en el sistema colocando la letra A o B sin generar stiker y colocarle con esfero la A o la B según el caso en el stiker existente.

DERIVADOS DE PIPERIDINA ÚTILES COMO ANTAGONISTAS DE CCR5

ANTECEDENTES

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

La crisis de salud global causada por HIV, el agente causante del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es incuestionable y aunque recientes avances en las terapias con drogas han resultado exitosos para hacer más lenta la progresión del SIDA, existe todavía la necesidad de encontrar una forma más segura, más eficiente y menos costosa para controlar el virus.

Se ha informado que el gen CCR5 juega un rol en la resistencia a la infección de HIV. La infección de HIV comienza por la adhesión del virus a una membrana de una célula objetivo a través de la interacción con el receptor celular CD4 y una molécula co-receptora de quemoquina secundaria, y prosigue mediante la réplica y designación de las células infectadas a través de la sangre y otros tejidos. Existen varios receptores de quemoquina, pero para el HIV macrófago-trópico, se cree que la cepa patogénica primordial que se replica *in*

vivo en los estadios tempranos de infección, el receptor principal de quemoquina requerido para la entrada de HIV en la célula es el CCR5. Por lo tanto, la interferencia con la interacción entre el receptor viral CCR5 y el HIV pueden bloquear la entrada de HIV dentro de la célula. La presente invención se refiere a pequeñas moléculas que son antagonistas de CCR5.

Se ha informado que los receptores CCR5 son intermediarios en la transferencia de células en las enfermedades inflamatorias tales como artritis, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, asma y alergia, y se espera que los inhibidores de dichos receptores sean útiles en el tratamiento de tales enfermedades, y en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias o condiciones tales como enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, rechazo al trasplante de órganos sólidos, y enfermedad de injerto versus huésped.

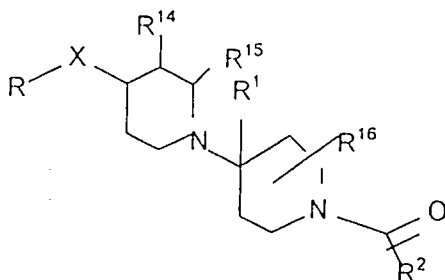
Los derivados piperidina relacionados que son antagonistas muscarínicos y que son útiles en los tratamientos de los desórdenes cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer, han sido descritos en las patentes norteamericanas 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 5.952.349; y 5.977.138.

A-M. Vandamme et al., Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9:187-203 (1998) describe tratamientos clínicos corrientes de infecciones de HIV-1 en el hombre incluyendo por lo menos combinaciones de triple drogas o las denominadas Terapia Antirretroviral Altamente Activa ("HAART"); HAART involucra varias combinaciones de inhibidores de transcriptasa inversa nucleocídicos ("NRTI") inhibidores de transcriptasa inversa no nucleocídicos ("NNRTI") e inhibidores de proteasa HIV ("PI") en pacientes no tratados previamente con drogas, el HAART es eficaz para reducir la mortalidad de la progresión de HIV-1 a SIDA. Sin embargo, estas terapias con multidrogas no eliminan el HIV-1 y el tratamiento a largo término usualmente da como resultado

resistencia a las multidroga. El desarrollo de nuevas terapias con drogas para proveer mejor tratamiento con HIV-1 sigue siendo una prioridad.

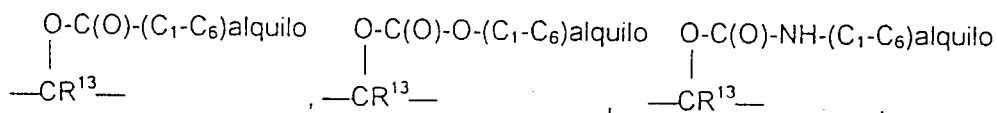
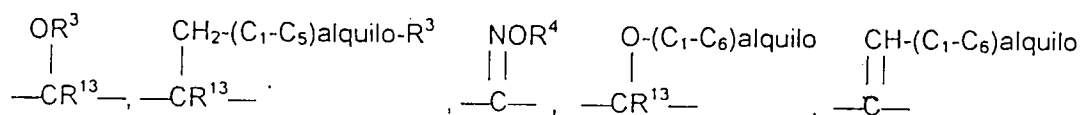
COMPENDIO DE LA INVENCION

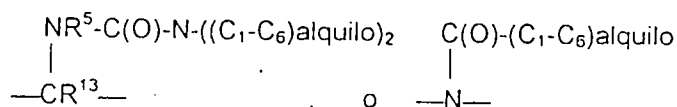
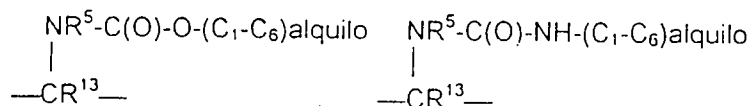
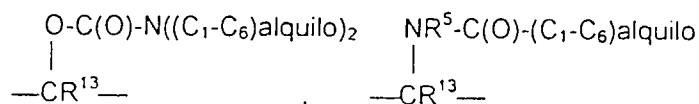
La presente invención se refiere al tratamiento de HIV que comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un antagonista CCR5 representado por la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde

X es $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)\text{alquilo})-$,

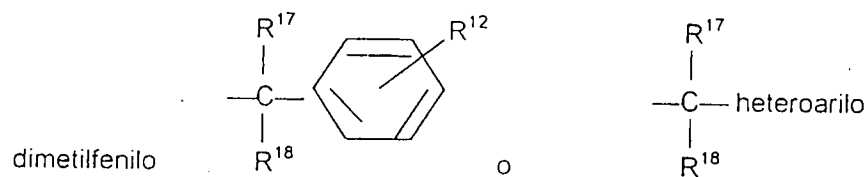




R es R⁶-fenilo, R⁶-piridilo, R⁶-tiofenilo o R⁶-naftilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆;

R² es R⁷, R⁸, R⁹-fenilo; R⁷, R⁸, R⁹-heteroarilo sustituido de 6 miembros;
R⁷, R⁸, R⁹-N-óxido de heteroarilo sustituido de 6 miembros; R¹⁰, R¹¹-heteroarilo
sustituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo;

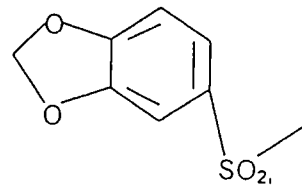


R³ es R⁶-fenilo, R⁶-heteroarilo o R⁶-naftilo;

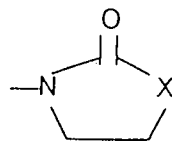
R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, flúor-alquilo C₁-C₆, ciclopropilmetilo,
-CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂-O-(C₁-C₆)alquilo, -CH₂C(O)-O-(C₁-C₆)alquilo,
-CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NH(C₁-C₆)alquilo o -CH₂C(O)-N((C₁-C₆)alquilo)₂;

R⁵ y R¹¹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste
en hidrógeno y (C₁-C₆)-alquilo;

R^6 representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -fenilo, R^{14} -bencilo,



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



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

R^7 y R^8 están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-NR^{20}R^{21}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acilo, y $-OCF_3$;

R^9 es R^7 , hidrógeno, fenilo, $-NO_2$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHO$, $-CH=NOR^{20}$, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$, $-NHCONH(\text{cloro-}(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-NHCONH((C_3-C_{10})\text{-cicloalquilo}(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-NHCO(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-NHCOCF_3$, $-NHSO_2N((C_1-C_6)\text{alquilo})_2$, $-NHSO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-N(SO_2CF_3)_2$, $-NHCO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, C_3-C_{10} cicloalquilo, $-SR^{23}$, $-SOR^{23}$, $-SO_2R^{23}$, $-SO_2NH(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-OSO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-OSO_2CF_3$, hidroxil(C_1-C_6)alquilo, $-CONR^{20}R^{21}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CO_2R^{20}$, $Si(CH_3)_3$ o $-B(OC(CH_3)_2)_2$;

R^{10} es (C_1-C_6) alquilo, $-NH_2$ o R^{12} -fenilo;

17

R¹² representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, -CF₃, -CO₂R₂₀, -CN, (C₁-C₆)alcoxi y halógeno;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo;

R¹⁷ y R¹⁸ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ o R¹⁷ y R¹⁸ conjuntamente son un grupo alquileo y con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

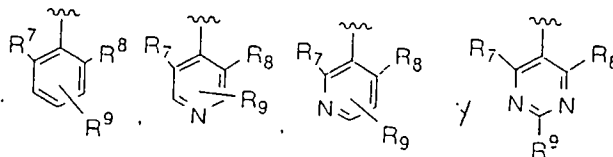
R¹⁹ es R⁶-fenilo, R⁶-heteroarilo, R⁶-naftilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, (C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo;

R²⁰, R²¹ y R²² están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

R²³ es alquilo C₁-C₆ o fenilo.

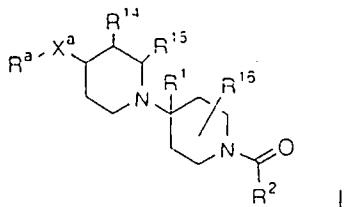
Se prefieren los compuestos de la fórmula I en los cuales R es R⁵ -fenilo, especialmente aquellos en los cuales R⁶ es un sustituyente único y especialmente aquellos en los que el sustituyente R⁶ está en la posición 4. Asimismo, se prefieren los compuestos de fórmula I en los cuales R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno, hidrógeno o metilo, especialmente hidrógeno. También se prefieren los compuestos de la fórmula I en los cuales x es -CHOR³, -C(R¹³)(R¹⁹)- o -C(=NOR⁴)-; una definición preferida para R³ es piridilo especialmente 2-piridilo, una definición preferida para R⁴ es (C₁-C₆)alquilo, especialmente metilo, etilo o isopropilo, una definición preferida para R¹³ es hidrógeno y la definición preferida para R¹⁹ es R⁶-fenilo. Para los compuestos de la fórmula I, R¹ es preferiblemente (C₁-C₆)alquilo, especialmente metilo.

En los compuestos de fórmula I, R^2 es preferiblemente R^7 , R^8 , R^9 -fenilo, R^7 , R^8 , R^9 -piridilo o un N-óxido de los mismos o R^7 , R^8 , R^9 -pirimidilo. Cuando R^2 es piridilo, preferiblemente es 3- o 4- piridilo, y cuando es pirimidilo, preferiblemente es 5-pirimidilo. Los sustituyentes R^7 y R^8 están preferiblemente unidos a los miembros del anillo de carbono adyacentes al carbono que une el anillo al resto de la molécula y el sustituyente R^9 puede estar unido a cualquiera de los miembros de anillos de carbono no sustituidos nuevamente, por ejemplo, tal como se muestra en las estructuras siguientes:

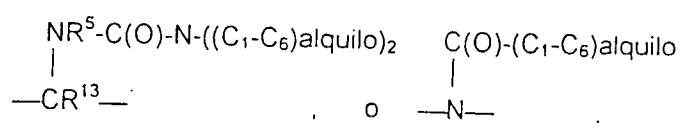
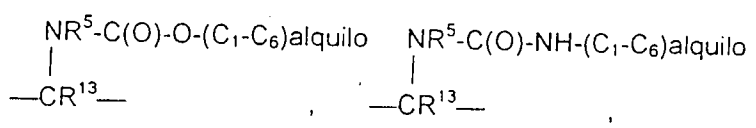
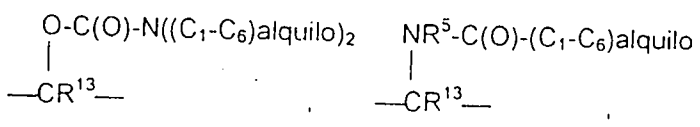
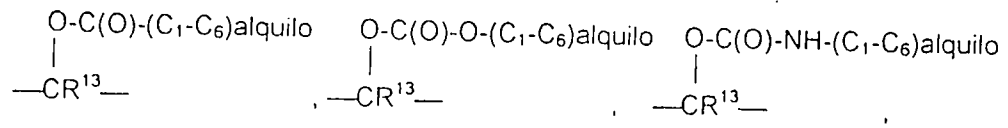
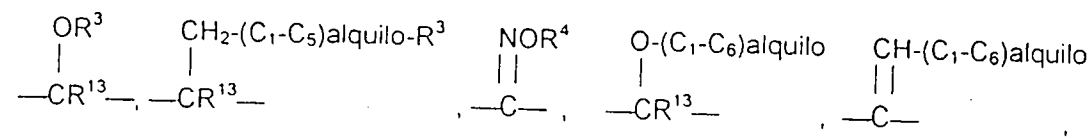


Los sustituyentes R^7 y R^8 preferidos son: (C_1-C_6) alquilo, especialmente metilo; halógeno, especialmente cloro; y $-NH_2$; un sustituyente R^9 preferido es hidrógeno.

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



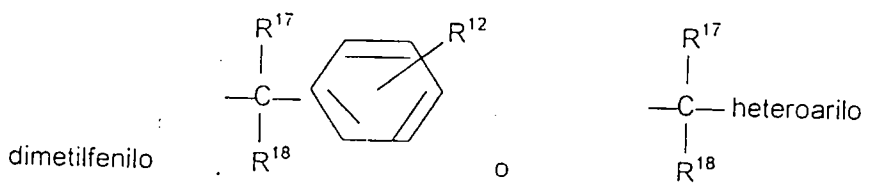
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde



R^a es R^{6a}-fenilo, R^{6a}-piridilo, R^{6a}-tiofenilo, R⁶-naftilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆;

R² es R⁷, R⁸, R⁹-fenilo; R⁷, R⁸, R⁹-heteroarilo sustituido de 6 miembros; R⁷, R⁸, R⁹-N-óxido de heteroarilo sustituido de 6 miembros; R¹⁰, R¹¹-heteroarilo sustituido de 5 miembros; naftilo, fluorenilo;

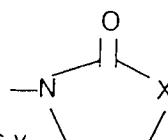


R^3 es R^{10} -fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o tiazolilo;

R^4 es .hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , flúor-alquilo C_1-C_6 , ciclopropilmetilo;
 $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_6)alquilo$, $-CH_2C(O)-O-(C_1-C_6)alquilo$,
 $CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)-NH(C_1-C_6)alquilo$ o $-CH_2C(O)-N((C_1-C_6)alquilo)_2$;

R^5 y R^{11} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_5) alquilo;

R^{6a} representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, CF_3O- , $-CN$, $-CF_3SO_2-$, R^{12} -fenilo,



$-NHCOCF_3$, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es $-O-$, $-NH-$ o $-N(CH_3)-$;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en R^{6a} y CH_3SO_2- ;

R^7 y R^8 están independientemente seleccionados del grupo que consiste en $(C_1-C_6)alquilo$, halógeno, $-NR^{20}R^{21}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O-acilo$, y $-OCF_3$;

R^9 es R^7 , hidrógeno, fenilo, $-NO_2$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHO$, $-CH=NOR^{20}$,
 piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$,
 $NHCONH(cloro-(C_1-C_6)alquilo)$, $-NHCONH((C_3-C_{10})-cicloalquilo(C_1-C_6)alquilo)$,
 $NHCO(C_1-C_6)alquilo$, $-NHCOCF_3$, $-NHSO_2N((C_1-C_6)alquilo)_2$, $-NHSO_2(C_1-C_6)alquilo$,
 $-N(SO_2CF_3)_2$, $-NHCO_2(C_1-C_6)alquilo$, C_3-C_{10} cicloalquilo, $-SR^{23}$, $-SOR^{23}$,
 $-SO_2R^{23}$, $-SO_2NH(C_1-C_6)alquilo$, $-OSO_2(C_1-C_6)alquilo$, $-OSO_2CF_3$, hidroxí(C_1-C_6)
 $alquilo$, $-CON R^{20}R^{21}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1-C_6)alquilo$,
 $-CO_2R^{20}$, $Si(CH_3)_3$ o $-B(OC(CH_3)_2)_2$;

R^{10} es $(C_1-C_6)alquilo$, $-NH_2$ o R^{12} -fenilo;

R^{12} representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, $-CF_3$, $-CO_2R_{20}$, $-CN$, (C_1-C_6) alcoxi y halógeno;

R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo;

R^{17} y R^{18} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , o R^{17} y R^{18} conjuntamente son un grupo alquileo C_1-C_5 y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono.

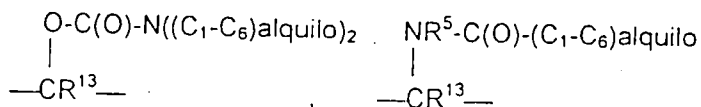
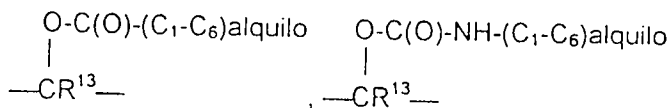
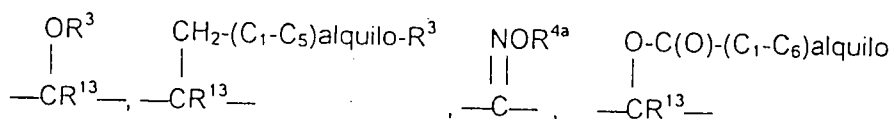
R^{19} es R^6 -fenilo, R^6 -heteroarilo, R^6 -naftilo, cicloalquilo C_6-C_{10} , (C_3-C_{10}) cicloalquilo, (C_1-C_6) alquilo o (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo;

R^{20} , R^{21} y R^{18} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ; y

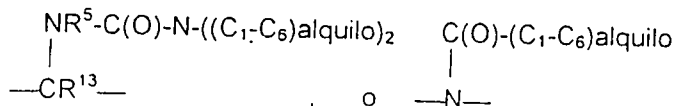
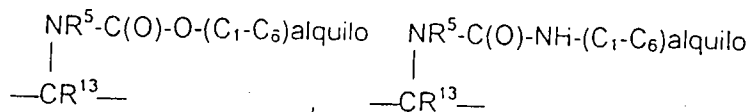
R^{23} es alquilo C_1-C_6 o fenilo; o

(2):

X^a es $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)alquilo)-$,



27



R^a es R^{6b} -fenilo, R^{6b} -piridilo o R^{6b} -tiofenilo;

R^{4a} es flúor- C_1 - C_6 -alquilo, ciclopropilmetilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)alquilo}$, $-\text{CH}_2\text{C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)alquilo}$, $-\text{CH}_2\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)alquilo}$, $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$, $\text{CH}_2\text{C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)alquilo}$, o $-\text{CH}_2\text{C(O)-N((C}_1\text{-C}_6\text{)alquilo)}_2$;

R^{6b} es CH_3SO_2 -; y

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{19} son tal como se han definido en (1).

Se prefieren los compuestos de fórmula II(1) donde R^a es R^{6a} -fenilo especialmente, R^{6a} es un sustituyente único, y especialmente aquellos en los cuales el sustituyente R^{6a} está en posición 4. Asimismo se prefieren los compuestos de fórmula II(1) en los cuales X^a es $-\text{CHOR}^3$, $-\text{C(R}^{13}\text{)(R}^{19}\text{)-}$ o $-\text{C(=NOR}^4\text{)-}$; una definición preferida para R^3 es piridilo, especialmente 2-piridilo, una definición preferida para R^4 es $(C_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, especialmente metilo, etilo o isopropilo, una definición preferida para R^{13} es hidrógeno, y una definición preferida para R^{19} es R^6 -fenilo. Para los compuestos de la fórmula II(1), R^1 es preferiblemente $(C_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, especialmente metilo. Asimismo, para los compuestos de la fórmula II(1), R^{14} , R^{15} y R^{16} son preferiblemente hidrógeno.

En los compuestos de fórmula II(1) y (2), R^2 es preferiblemente R^7 , R^3 , R^9 -fenilo; R^7 , R^8 , R^9 -piridilo o un N-óxido de los mismos; o R^7 , R^8 , R^9 -fenilo; R^7 , R^8 , R^9 -heteroarilo sustituido de 6 miembros; R^7 , R^8 , R^9 -pirimidilo. Cuando R^2 es piridilo, preferiblemente es 3- o 4- piridilo y cuando es pirimidilo, preferiblemente 5-pirimidilo. Los sustituyentes R^7 y R^8 están preferiblemente unidos a los miembros del anillo de carbono adyacentes al carbono que une al anillo al resto

de la molécula y el sustituyente R^9 puede estar unido a cualquiera de los miembros de anillo de carbono no sustituidos remanentes tal como se muestra más arriba para los compuestos de fórmula I. Los sustituyentes R^7 y R^8 preferidos para los compuestos de fórmula II son: (C_1-C_6) alquilo, especialmente metilo; halógeno, especialmente cloro; y $-NH_2$; y un sustituyente R^9 preferido es hidrógeno.

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

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

Otro aspecto de esta invención es el uso de un antagonista CCR5 de fórmula I o II de esta invención en combinación con uno o más de otros agentes antivirales que son útiles en el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia

Humana para el tratamiento del SIDA. Un aspecto más de esta invención es el uso de un antagonista CCR5 de fórmula I o II de esta invención en combinación con uno o más de otros agentes que son útiles en el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide o esclerosis múltiple. Los agentes CCR5 y otros agentes antivirales que son componentes de la combinación, pueden administrarse en forma de dosis única o bien pueden administrarse por separado; un equipo que comprende formas de dosificación separada de los compuestos activos también ha sido contemplado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

Alquilo (incluyendo las porciones alquilo de alcoxi, alquilamino y dialquilamino) representa cadenas de carbono rectas y ramificadas y contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

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

Fenilo sustituido significa que el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición disponible en el anillo fenilo.

Acilo se refiere a un radical de un ácido carboxílico que tiene la fórmula alquilo-C(O)-, arilo-C(O)-, aralquilo-C(O)-, (C_3-C_7) cicloalquilo-C(O)-, (C_3-C_7) cicloalquilo- (C_1-C_6) alquilo-C(O)-, y heteroarilo-C(O)-, donde alquilo y heteroarilo son tal como se definen aquí; arilo es R^{12} -fenilo o R^{12} -naftilo; y aralquilo es aril- (C_1-C_6) alquilo donde arilo es tal como se definió anteriormente.

Heteroarilo representa grupos aromáticos cíclicos de 5 a 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos que tienen 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, interrumpiendo dichos heteroátomos una estructura de anillo carbocíclico y teniendo una cantidad suficiente de electrones π deslocalizados para otorgarles carácter aromático, con la condición de que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Para los anillos heteroarilo de 6 miembros, los átomos de carbono pueden estar sustituidos con grupos R^7 , R^8 y R^9 . Los átomos de nitrógeno pueden formar un N-óxido. Todos los regioisómeros están contemplados, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Grupos heteroarilo de 6 miembros típicos son piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y los N-óxidos de los mismos. Para los anillos heteroarilo de 5 miembros, los átomos de carbono pueden estar sustituidos con grupos R^{10} o R^{11} . Entre los anillos heteroarilo de 5 miembros típicos están furilo, tionilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Los anillos de 5 miembros que tienen un heteroátomo pueden estar unidos a través de la posición 2- o 3-; los anillos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos están preferiblemente unidos a través de la posición 4. Los grupos bicíclicos son típicamente sistemas de anillos benzo-fusionados derivados de los grupos heteroarilo mencionados más arriba, por ejemplo quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotianilo e indolilo.

Los puntos preferidos de sustitución para los anillos heteroarilo de 6 miembros en R^2 han sido descriptos previamente. Cuando R^2 es un grupo heteroarilo de 5 miembros, los sustituyentes R^{10} y R^{11} están preferiblemente unidos al los miembros del anillo de carbono adyacentes al carbono que une el anillo al resto de la molécula, y R^{11} es preferiblemente alquilo, sin embargo, si un heteroátomo es adyacente al carbono que une el anillo al resto de la molécula (por ejemplo, tal como en 2-pirrolilo), R^{10} está preferiblemente unido a un miembro

de anillo de carbono adyacente al carbono que une el anillo al resto de la molécula.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo e iodo.

Flúor (C_1-C_6)alquilo representa una cadena alquilo recta o ramificada sustituida con 1 a 50 átomos de flúor que puede estar unida al mismo o a diferentes átomos de carbono, por ejemplo $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, F_3CCH_2- y $-CF_2CF_3$.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista CCR5 consiste en una cantidad suficiente para disminuir los niveles de HIV-1-ARN en el plasma.

Uno o más preferiblemente 1 a 4 agentes antivirales útiles en la terapia anti-HIV-1 pueden usarse en combinación con un antagonista CCR5 de la presente invención. El agente o agentes antivirales pueden combinarse con el antagonista CCR5 en una forma de dosificación única, un antagonista CCR5 y el agente o agentes antivirales pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas. Los agentes antivirales contemplados para ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden inhibidores de transcriptasa inversa nucleocídicos y nucleotídicos, inhibidores de transcriptasa inversa nucleocídicos, inhibidores de proteasa y otras drogas antivirales enumerados a continuación que no entran dentro de estas clasificaciones. En particular, las composiciones conocidas como HAART están contempladas para ser usadas en forma combinada con los antagonistas CCR5 de esta invención.

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

Los NRTIs incluyen zidovudina (AZT) obtenible bajo la marca RETROVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanosina (ddI) obtenible bajo la marca VIDEX de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabina (ddC) obtenible bajo la marca HIVID de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110, estavudina (d4T) obtenible bajo la marca ZERIT de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; lamivudina (3TC) obtenible bajo la marca EPIVIR de Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89) descrito en la WO 96/30025 y obtenible bajo la marca ZIAGEN de Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709, adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] obtenible bajo la marca PREVON de Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobucavir (BMS-180194), un inhibidor de transcriptasa inversa nucleosídico descrito en la patente europea 0358154 y la patente europea 0736533 y bajo el desarrollo de Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543; BCH-10652, un inhibidor de transcriptasa inversa (bajo la forma de una mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) desarrollado por Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7 Canadá, emitricitabina [(-)-FTC] licenciado de Emory University bajo Emory Univ., patente norteamericana N° 5.814.639 y bajo el desarrollo de Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2',3'-dideoxi-5-flúor-citideno), licenciado por Yale University a Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511; DAPD, el nucleósido de purina, (-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano descrito en la patente europea 0656778 y licenciado por la Universidad de Emory y la Universidad de Georgia para Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; y lodenosina (FddA), 9-(2,3-dideoxi-2-flúor-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de transcriptasa inversa a base de purina estable al ácido descubierto por la NIH y desarrollado por U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA 19428.

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

Los NNRTIs apropiados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587) obtenible bajo la marca VIRAMUNE de Boehringer Ingelheim, que es el fabricante para Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; delaviradina (BHAP, U-90152) obtenible bajo la marca RESCRIPTOR de Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807; efavirenz (DMP-266) una benzoxazin-2-ona descrito en WO 94/03440 y obtenible bajo la marca SUSTIVA de DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723, PNU-142721, una furopiridina-tio-pirimida desarrollada por Pharmacia and Upjohn, Bridgewater NJ 08807; AG-1549 (anteriormente Shionogi # S-1153); 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbonato descrito en WO 96/10019 y bajo desarrollo clínico de Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona) descubierto por Mitsubishi Chemical Co. y desarrollado por Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de cumarina descritos en NIH patente norteamericana N° 5.489.697, otorgada a Med Chem Research, que co-desarrolló (+)-calanolida A con Vita-Invest como producto oralmente administrable.

El término "inhibidor de proteasa" ("PI") tal como se emplea aquí se refiere a inhibidores de la proteasa HIV-1, una enzima necesaria para la disociación proteolítica de los precursores de poliproteína viral (por ejemplo poliproteínas Pol virales GAG y GAG), en las proteínas funcionales individuales que se encuentran en HIV-1 infeccioso. Los inhibidores de proteasa HIV incluyen compuestos que tienen una estructura peptidomimética, alto peso molecular (7600 daltons) y un carácter peptídico substancial por ejemplo CRIVAN obtenible en Merck) así

como también inhibidores de proteasa no peptídicos por ejemplo VIRACEPT (obtenible en Agouron).

Los PIs apropiados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959) obtenible en forma de cápsulas duras de gel bajo la marca INVIRASE, y cápsulas blandas de gelatina bajo la marca FORTOUASE de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538) obtenible bajo la marca NORVIR de Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064; indinavir (MK-639) obtenible bajo la marca CRIVAN de Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004; nelfinavir (AG-1343) obtenible bajo la marca VIRACEPT de Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; amprenavir (141W94), marca AGENERASE, un inhibidor de proteasa no peptídica desarrollada por Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211 y obtenible en Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC bajo un programa de acceso expandido; lasinavir (BMS-234475) obtenible en Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 (descubierto originalmente por Novartis, Basilea, Suiza (CGP-61755); DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont y desarrollada por Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322623, un azapéptido desarrollado por Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543, como un HIV-1 PI de segunda generación; ABT-378 desarrollado por Abbott, Abbott Park, IL 60064; y AG-1549, un carbamato de imidazol oralmente activo descubierto por Shionogi (Shionogi # S-1153) y desarrollado por Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020.

Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Project N° 11607. Hidroxiurea (Droxia), un inhibidor de ribonucleósido trifosfato reductasa, que es la enzima que está involucrada en la activación de las células T, que fue descubierta en el NCI y que está siendo desarrollada por Bristol-Myers Squibb; en estudios preclínicos, se demostró que tenía un efecto sinérgico sobre la actividad de la didanosina y ha sido estudiado

con estavudina. El IL-2 ha sido descrito en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299, y en las patentes norteamericanas Nos. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585 y 4949314 de Chiron y que se obtiene bajo la marca PROLEUKIN (aldesleuquina) de Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997 en forma de un polvo liofilizado para infusión IV o para administración sc mediante reconstitución y dilución con agua, una dosis de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 millones IU/día, se prefiere sc; una dosis de aproximadamente 15 millones IU/día, es mucho más preferible sc. IL-12 se ha descrito en la WO 96/25171 y puede obtenerse en Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199 y American Home Products, Madison, NJ 07940; se prefiere una dosis de aproximadamente 0,5 microgramos/kg/día hasta aproximadamente 10 microgramos/kg/día, se prefiere sc. La pentafusida (DP-178, T-20) que es un péptido sintético de 36-aminoácidos descrito en la patente norteamericana N° 5.464.933 transferida de Duke University a Trimeris que desarrolla pentafusida en colaboración con Duke University; la pentafusida actúa inhibiendo la fusión de HIV-1 a membranas objetivo. La pentafusida (3-100 mg/día) se administra como infusión sc continua o inyección conjuntamente con efavirenz y 2 PI a pacientes HIV-1 positivos refractarios a una terapia de combinación triple; se prefiere el uso de 100 mg/día. Yisum Project N° 11607, una proteína sintética basada en la proteína HIV-1 Vif, está bajo desarrollo preclínico de Yisum Research Development Co., Jerusalén 91042, Israel. Ribavirina, 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, puede obtenerse en ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA; su manufactura y formulación han sido descritos en la patente norteamericana N° 4.211.771.

El término "terapia anti-HIV-1" tal como se usa aquí se refiere a cualquier droga anti-HIV-1 que resulte útil para tratar infecciones causadas por HIV-1 en el hombre solamente, o como parte de terapias de combinación de multidroga,

especialmente las terapias de combinación HAART triples y cuádruples. Las terapias anti-HIV-1 conocidas apropiadas típicas incluyen, pero no están limitadas a terapias de combinación de multidrogas tales como (i) por lo menos tres drogas anti-HIV-1 seleccionadas de NRTIs, una PI, una segunda PI, y una NNRTI; y (ii) por lo menos dos drogas anti-HIV-1 seleccionadas de NNRTIs y PIs. Las terapias de combinación de multidrogas apropiadas de HAART incluyen:

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

TERAPIAS DE COMBINACION DE MULTIDROGAS ANTI-HIV-1

A. Terapias de Triple Combinación

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

B. Terapias de Combinación Cuádruple⁴

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

C. ALTERNATIVAS:⁵

Dos NRTI¹

Un NRTI⁵ + un PI²

Dos PIs⁶ ± un NRTI⁷ o NNRTI³

Un PI² + un NRTI⁷ + un NNRTI³

NOTAS DE PIE DE TABLA

1. Una de las siguientes: zidovudina + lamivudina; zidovudina + didanosina; estavudina + lamivudina; estavudina + didanosina; zidovudina + zalcitabina.
2. Cápsulas de gelatina blanda de indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.
3. Nevirapina o delavirdina.
4. Ver A-M. Vandamme et al Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9:187 a p 193-197 y Figuras 1 + 2.

5. Los regímenes alternativos para pacientes incapaces de tomar un régimen recomendado debido a problemas de cumplimiento o debido a problemas de toxicidad, y para aquellos que fallan o tienen un relapso en un régimen recomendado. Las combinaciones de doble nucleósido pueden conducir a resistencia al HIV y a fallas clínicas en muchos pacientes.

6. La mayor parte de los datos obtenidos con saquinavir y con ritonavir (cada uno en una toma de 400 mg).

7. Zidovudina, estavudina o didanosina.

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

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

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

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

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

Algunos compuestos antagonistas de CCR5 de la invención pueden existir en formas isoméricas diferentes (por ejemplo, enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros). La invención contempla todos dichos isómeros tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo las mezclas racémicas.

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

Algunos compuestos básicos forman también sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido. Por ejemplo, los átomos de pirido-nitrógeno pueden formar sales con ácidos fuertes, mientras que los compuestos que tienen sustituyentes básicos tales como grupos amino forman también sales con ácidos mas débiles. Ejemplos de ácidos apropiados para la formación de sales son los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, cítrico, oxálico, málico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maléico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos conocidos por los expertos en el arte. Las sales se preparan mediante el contacto de la forma de base libre con la cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse mediante el tratamiento de la sal con una solución de base acuosa diluida apropiadas tal como NaOH acuosa diluida, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas de base libre difieren de sus respectivas formas salinas en algunas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero el ácido y las sales de base son por

otra parte equivalentes a sus respectivas formas de base libre para los propósitos de la invención.

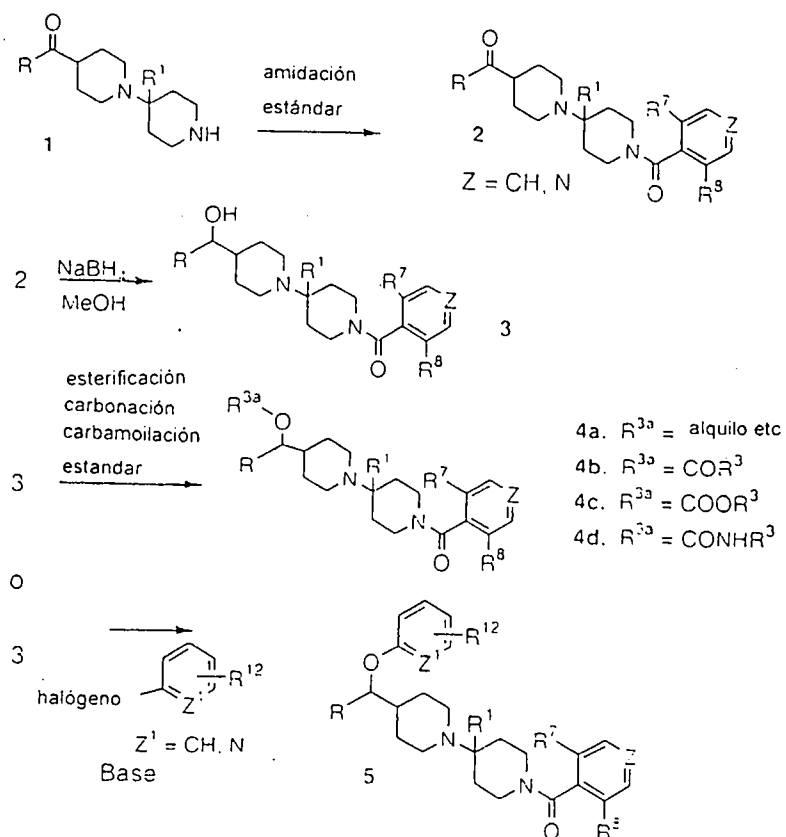
Todas dichas sales ácidos y de base están destinadas a ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y de base se consideran equivalentes a las formas de base libre de los correspondientes compuestos para los propósitos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en el arte, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en los siguientes esquemas de reacción, mediante los métodos descritos en los ejemplos siguientes, y utilizando los métodos descritos en las Patentes Norteamericanas 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 5.952.349; y 5.988.138.

Los siguientes solventes y reactivos pueden definirse aquí mediante las abreviaturas indicadas: tetrahidrofurano (THF); etanol (EtOH); metanol (MeOH); ácido acético (HOAc ó AcOH); acetato de etilo (EtOAc); N,N-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoracético (TFA); anhídrido trifluoracético (TFAA); 1-hidroxibenzotriazol (HOBT); ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA); trietilamina (Et_3N); éter dietílico (Et_2O); ter-butoxi-carbonilo (BOC); 1,8-diazabiclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU); dimetilsulfóxido (DMSO); ácido p-toluensulfónico (p-TSA); bis(trimetilsilil)-amida de potasio (KHMDA); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); N,N,N-diospropiletilamina (Dipea); y clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etil carbodiimida (DEC). RT es temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula I y II donde X es $\text{CHO}(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ - alquil $\text{CHO}(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alcoxi, $\text{CHO}(\text{C}=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $\text{CHNR}^5(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ alquilo, $\text{CHNR}^5(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alcoxi, $\text{CHNR}^5(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo ó $-\text{CHOR}^3$ (y donde R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno) se prepararon de acuerdo a los Esquemas 1-4:

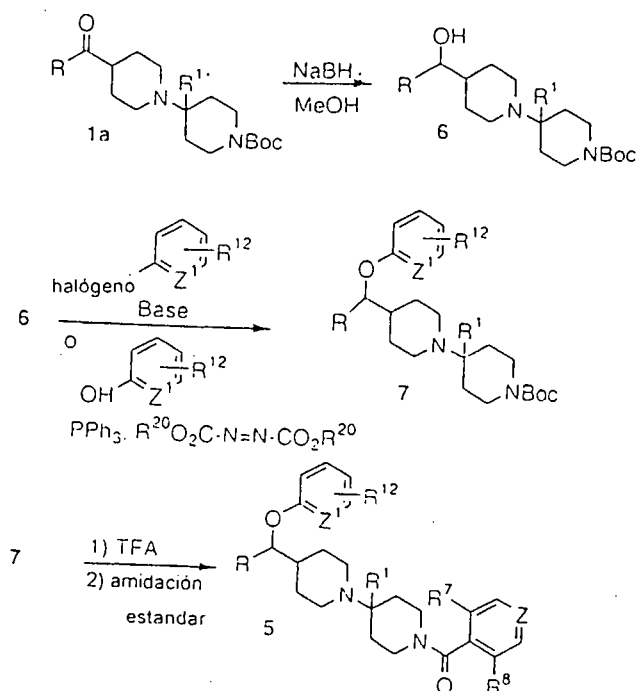
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula 3, donde R , R^7 y R^8 son tal como se han definido para la fórmula I, Z es CH ó N , y R^1 es un grupo alquilo tal como metilo se prepararon tal como se describió en el Esquema 1. La cetona 1, la síntesis de la cual ha sido descrita en WO98/05292, fue sometida a amidación standard con $ArCOOH$,

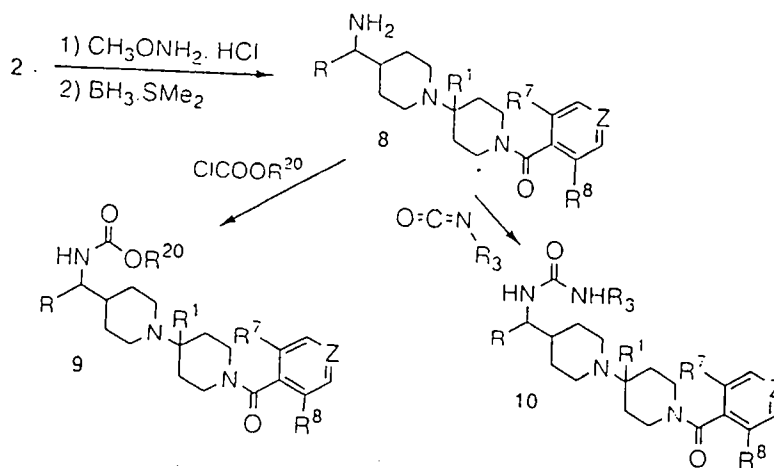
EDCI ó DEC, y HOBT, ó ArCOCl , donde Ar es R^7 , R^8 - fenilo o piridilo substituido seguido de reducción con NaBH_4 para obtener 3. La derivatización de la porción hidroxilo libre con haluros de alquilo, cloruros de acilo, (R^3COCl), cloroformatos de alquilo (ClCOOR^3) e isocianidas ($\text{O}=\text{C}=\text{NR}^3$) proporcionó los éteres 4a, ésteres 4b, carbonatos 4c, y carbamatos 4d, respectivamente, donde R^3 es un grupo alquilo inferior. Los compuestos ariloxi, 5, se obtuvieron después de condensación del hidroxilo 3 con haluros de fenilo o piridilo en presencia de una base.

Esquema 2



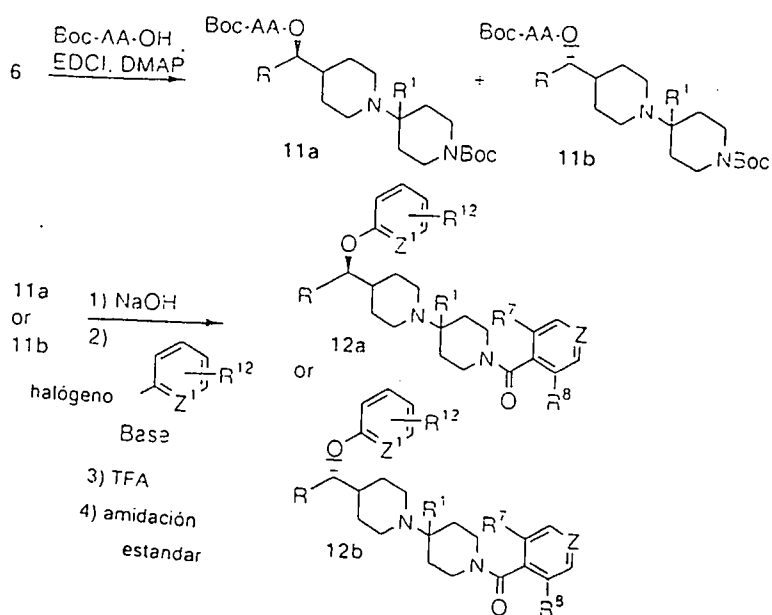
Alternativamente, los compuestos de fórmula 5 pueden prepararse por reducción de la N-Boc cetona 1a al alcohol 6 primero, seguido de funcionalización del grupo hidroxilo libre con un arilo halógeno sustituido en presencia de una base tal como se muestra en el Esquema 2, o mediante un arilo o heteroarilo hidroxi-sustituido (donde Z^1 es tal como se definió en el esquema 1) en presencia de PPh_3 y un azodicarboxilato de la fórmula $R^{19}O_2C-N=CO_2R^{20}$, donde R^{20} es alquilo inferior C_1-C_6 . La remoción del grupo protector Boc y la conversión a la amida se lleva a cabo tal como en el esquema 1. Esta vía permite la introducción de varias porciones ariloxy y heteroariloxy en R^3 a través del uso de desplazamiento nucleofílico o reacción de tipo Mitsunobu en el intermediario 6.

Esquema 3



Los compuestos de fórmula 8, en los cuales R , R^1 , R^7 , R^8 y Z son tal como se describen en el Esquema 1, se prepararon por conversión de la cetona 2 a un grupo oxima con $\text{CH}_3\text{ONH}_2\text{HCl}$, y reducción con $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ para proveer la amina 8. La derivatización de la porción amina libre con un cloroformiato de alquilo (ClCOOR^{20} , donde R^{20} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) o un isocianuro ($\text{OOCN}R^3$) proporciona los compuestos carbamato 9 y los compuestos urea 10, respectivamente.

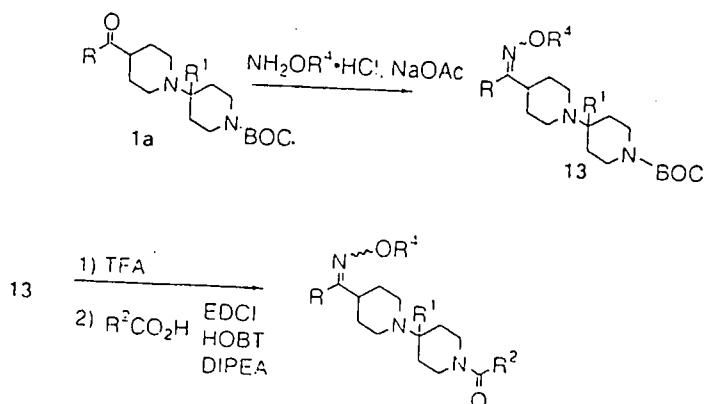
Esquema 4



La preparación de los análogos quirales se llevó a cabo a través de resolución química. El alcohol 6 se acopló con un aminoácido Boc protegido quiral para obtener los diaestereoisómeros 11a y 11b que fueron separados por cromatografía. El auxiliar quiral fue luego removido con NaOH para diaestereoisómero y se llevó a cabo la misma secuencia de reacciones descripta en el Esquema 2 en cada enantiómero individual para obtener los compuestos 12a y 12b.

Las oximas de fórmula I ó II en las cuales X es C=NOR⁴ se preparan a partir de las correspondientes cetonas mediante cualquiera de varios métodos conocidos por los expertos en la materia.

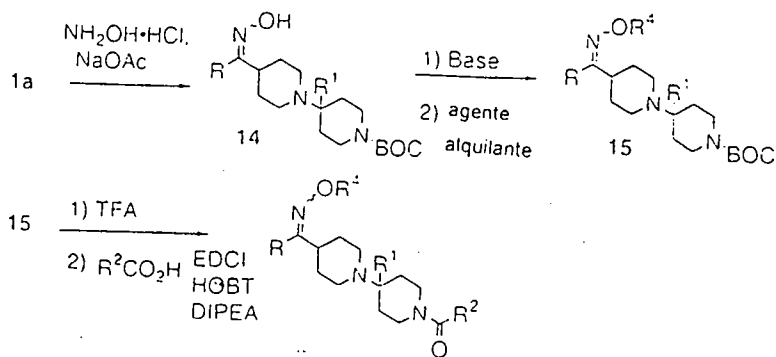
Esquema 5:



En el Esquema 5, la cetona 1a, donde R y R¹ son tal como se han definido para la fórmula I y II, se disuelve en un solvente tal como CH₃OH o etanol y se trata con hidroxilamina R⁴-substituída tal como clorhidrato de O-metilhidroxilamina en presencia de una base tal como acetato de sodio.

La mezcla resultante de las oximas Z- y E-O-substituidas 13 puede separarse o puede efectuarse la mezcla y separarla al final. El grupo protector BOC es removido mediante tratamiento con un ácido tal como HCl acuoso o ácido trifluoroacético, y la amina resultante es acoplada a un ácido bajo condiciones standard para obtener un compuesto de fórmula I ó II.

Esquema 6:

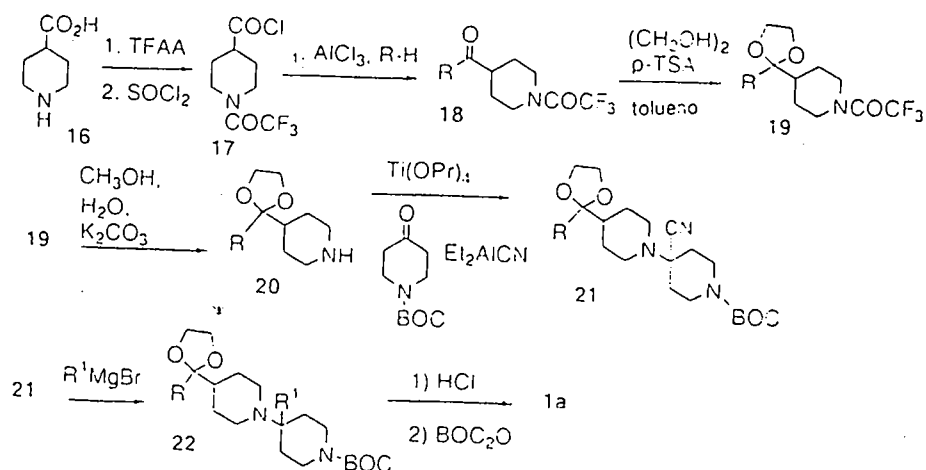


Alternativamente, la cetona 1a puede tratarse con $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$ bajo condiciones similares para proporcionar, después de la separación, las oximas E y Z.

Cada oxima se trata luego con una base tal como hexametildisilazida de potasio en un solvente apropiado tal como DMF seguido de tratamiento con un agente alquilante, por ejemplo, CH_3I , sulfato de dimetilo, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$, triflato de trifluoretilo o electrófilos similares, para proporcionar la O-oxima-substituida deseada.

El material de partida de la fórmula 1a puede prepararse por métodos conocidos tal como se muestra en los esquemas 7 y 8.

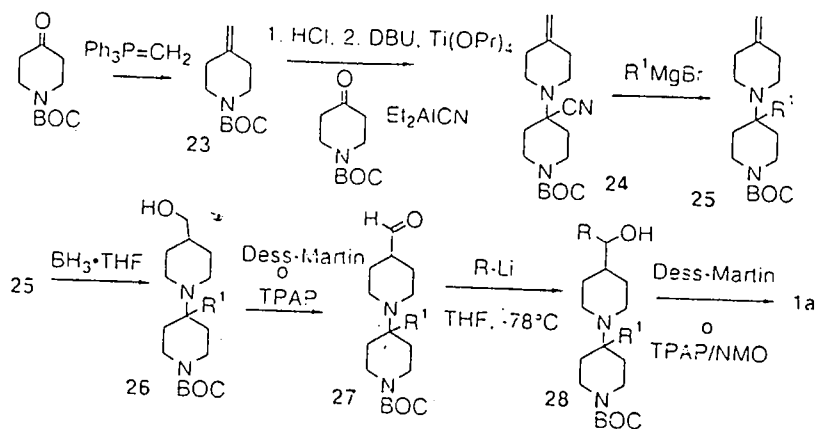
Esquema 7



En el Esquema 7, la condensación Friedel-Crafts de cloruro de N-trifluoracetil-isonipepecotoilo 17 y un grupo aromático R-H en presencia de un catalizador apropiado

tal como AlCl_3 y opcionalmente en un solvente tal como CH_2Cl_2 provee una cetona 18 que se convierte a su etilen cetal 19 bajo condiciones standard. El grupo N-trifluoracetilo es removido y la amina libre resultante 20 se trata con N-BOC-piperidina-4-ona en presencia de un agente deshidratante tal como el isopropóxido de titanio seguido de tratamiento con cianuro de dietilaluminio para proporcionar un aminonitrilo 21. El aminonitrilo se trata con un reactivo de Grignard ($\text{R}^1\text{Mg-haluro}$) tal como CH_3MgBr o con bromuro de vinilmagnesio para dar el producto alquilado 22. El cetal es removido por tratamiento con ácido acuoso seguido de re-protección bajo condiciones standard usando el anhídrido BOC para dar 1a.

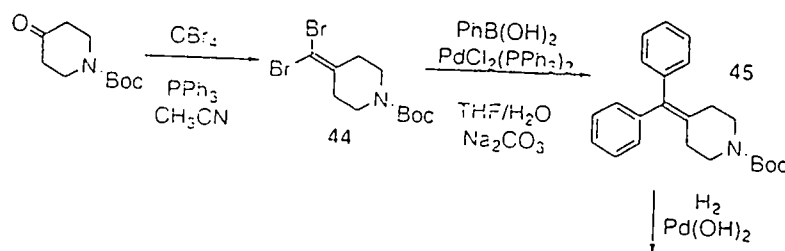
Esquema 8

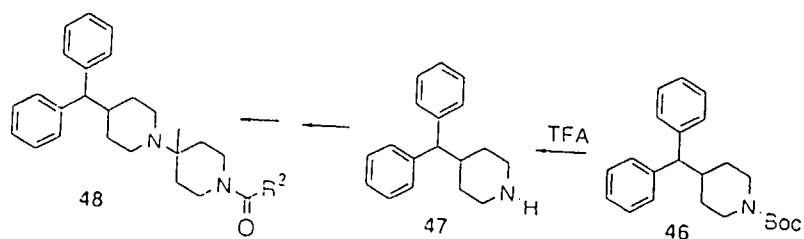


Alternativamente, 23, preparado a través de la olefinación de Wittig de la N-BOC piperidona (Chen et al, Tetrahedron Lett., 37, 30 (1996), 5233-5234), es transformada a los intermediarios 25 por analogía con el procedimiento descrito en el Esquema 7. 25 se convierte al alcohol 26 mediante hidroboración/oxidación. El alcohol 26 se trata con un oxidante apropiado tal como una mezcla de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) para dar aldehído 27. El aldehído se trata con un reactivo de arillitio en un solvente apropiado tal como éter o THF y el alcohol resultante 28 se trata con un agente oxidante tal como periodinana de Dess-Martin p TPAP/NMO para dar la cetona deseada.

Los compuestos de fórmula I ó II donde X es $-C(R^{13})(R^{19})-$, donde R y R^{19} son iguales, o donde R y R^{19} son diferentes se preparan de acuerdo a los esquemas 9 y 10, respectivamente. Los esquemas se ejemplifican mediante procedimientos en los cuales R y R^{19} son cada uno fenilo y donde R es fenilo y R^{19} es CF_3 -fenilo, respectivamente, pero los procedimientos generales se aplican a otros grupos R y R^{19} .

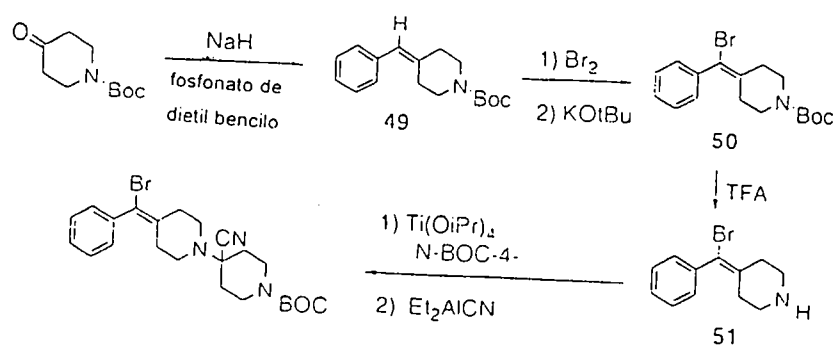
Esquema 9

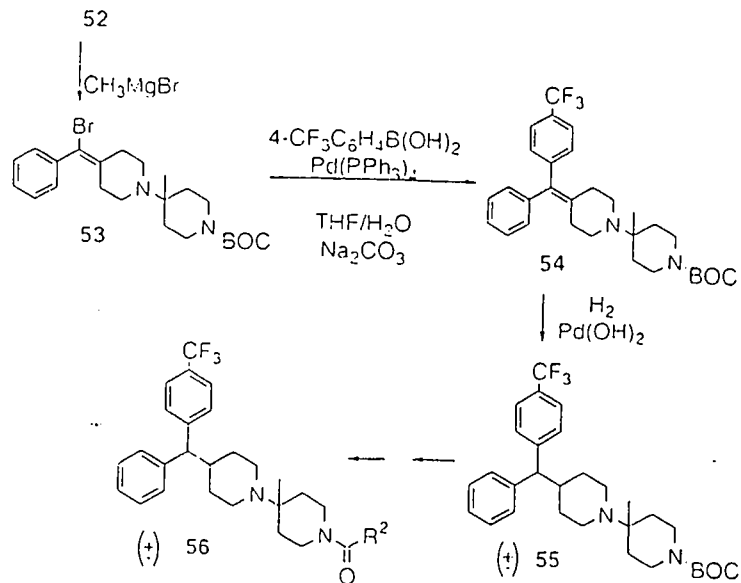




La N-BOC-4-piperidona se trata con CBr_4 para obtener el compuesto di-bromo de la fórmula 44, el cual es luego tratado con ácido fenilborónico para obtener la difenilmetilen-piperidina BOC de fórmula 45. El enlace metileno se reduce usando condiciones convencionales para obtener la difenilmetil-piperidina BOC de la fórmula 46, se remueve el grupo BOC y la amina de la fórmula 47 se trata tal como se describió para los compuestos 20-22 del esquema 7, se remueve el grupo BOC mediante tratamiento con TFA, y la amina resultante se somete a un procedimiento convencional de amidación, por ejemplo, tratamiento con un reactivo R^2COOH y agentes de acoplamiento tales como EDCI, HOBT y una base, para obtener los compuestos de fórmula 48.

Esquema 10

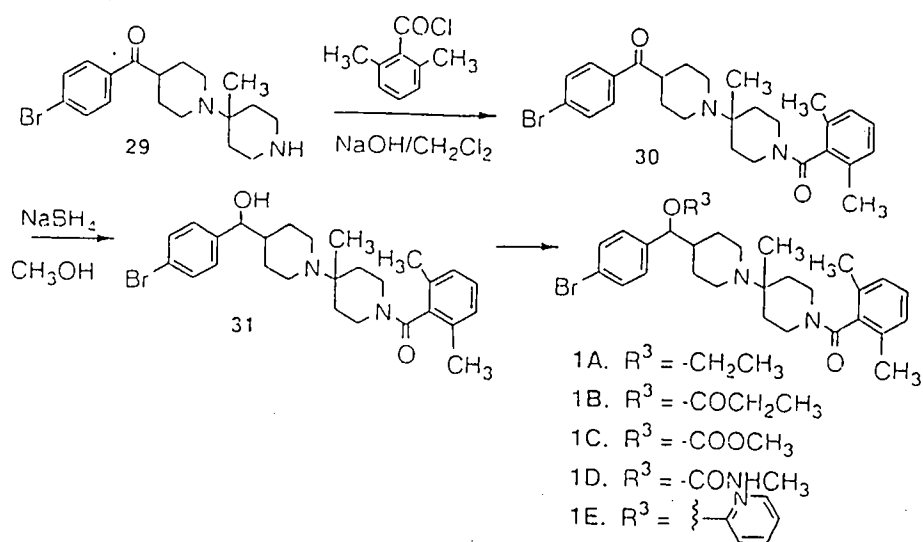




La N-BOC-4 piperidona se trata con un reactivo tal como bencilfosfonato de dietilo para obtener la fenilmetilen-piperidina de la fórmula 49, la cual es luego bromada para obtener la bromofenilmetileno-piperidina de la fórmula 50. El grupo protector BOC se remueve utilizando condiciones convencionales, por ejemplo, tratamiento con TFA, para obtener amina 51, y la amina 51 se trata tal como se describió para los compuestos 20-22 del Esquema 7 para obtener el aminonitrilo 52, y luego la amina protegida 53. La amina 53 se trata con un reactivo tal como ácido 4- CF_3 -fenilborónico para obtener el compuesto 54 y el enlace metileno se reduce usando condiciones convencionales para obtener el racémico 55. El grupo BOC se remueve mediante tratamiento con TFA, y la amina resultante se somete a un procedimiento de amidación convencional, por ejemplo, tratamiento con un reactivo R^2COOH y agentes de acoplamiento tales como EDCI, HOBT y una base, para obtener los compuestos racémicos de fórmula 56.

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

Ejemplo 1



Una solución de la amina libre 29 (1,45 g, 3,97 mmol) y cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (840 mg, 5,0 mmol) en NaOH 1 N acuoso (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo alto vacío para proveer 30 (1,97 g, 97%), en forma de una espuma levemente amarilla.

A una solución de cetona 30 (550 mg, 1,11 mmol) en CH_3OH (6ml) se le agregó NaBH_4 (60 mg, 1,59 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego vertida en NaOH 0,1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar 31 (543 mg, 98%), en forma de una espuma levemente amarilla.

Ejemplo 1A

A una solución de alcohol 31 (50 mg, 0,10 mmol) en DMF anhidro (0,5 ml) se le agregó NaH (6,0 mg, 0,25 mmol) seguido de yoduro de etilo (12 μl , 0,15 mmol) y la reacción se agitó durante 4 horas a 40°C . La mezcla de reacción se vertió en NaOH 0,1 N acuoso, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía preparativa (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1) proporcionó 1A (31 mg, 59%) en forma de un aceite incoloro:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02-7.12 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.10-3.35 (m, 4H), 2.60-3.00 (m, 3H), 2.19 (br s, 6H), 1.60-2.10 (m, 5H), 1.05-1.50 (m, 5H), 1.08 (br t, 3H), 0.94 (s, 3H); HRMS (MH^+) 527.2271.

Ejemplo 1B:

A una solución de alcohol 31 (50 mg, 0,10 mmol) y piridina (16,2 μl , 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (0,5 ml) se le agregó cloruro de propionilo (30 μl , 0,30 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató tal como para 1A para dar, después de cromatografía preparativa

(eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1), 1B (44,7 mg, 81%) en forma de un aceite incoloro: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 5.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.21 (d, 3H), 1.60-2.10 (m, 5H), 1.05-1.45 (m, 5H), 1.08 (m, 3H), 0.95 (s, 3H); HRMS (MH^+) 555.2230.

Ejemplo 1C

A una solución de alcohol 31 (29,4 mg, 0,059 mmol) y piridina (9,5 μl , 0,118 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (0,3 ml) se le agregó metilcloro-formiato (13,8 μl , 0,18 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató tal como para 1A para dar, después de cromatografía preparativa (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1), 1C (15 mg, 46%) en forma de un aceite incoloro:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.22 (br s, 3H), 1.60-2.10 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.95 (s, 3H); HRMS (MH^+) 557.2017.

Ejemplo 1D

A una solución de alcohol 31 (30 mg, 0,060 mol), piridina (9,7 μl , 0,12 mmol) e isocianato de metilo (40 μl , 0,68 mmol) en THF anhidro (0,3 ml) se agitó durante 5 horas a 45°C. La mezcla de reacción se trató tal como para 1A para dar, después de

cromatografía preparativa (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1), 1D (25 mg, 75%) en forma de un aceite incoloro:

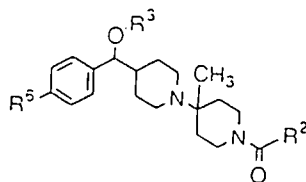
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.55-2.10 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.95 (s, 3H); HRMS (MH^+) 556.2169.

Ejemplo 1E:

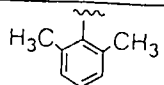
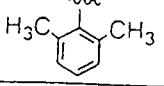
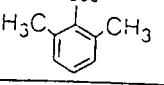
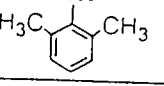
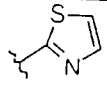
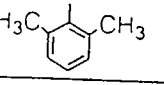
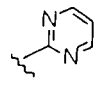
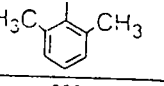
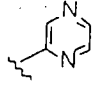
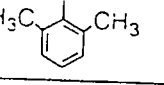
Una solución de alcohol 31 (50 mg, 0,10 mmol), NaH 60% en aceite mineral (6 mg, 0,15 mmol), y 2-cloropiridina (28,2 μl , 0,30 mmol) en DMF anhidro (0,5 ml) se agitó durante 16 horas a 90°C . La mezcla de reacción se trató tal como para 1A para dar, después de cromatografía preparativa (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1), 1E (50 mg, 86%) en forma de un aceite incoloro:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (m, 1H), 7.47 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95-7.15 (m, 3H), 6.65-6.80 (m, 2H), 5.74 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.65-3.05 (m, 3H), 2.22 y 2.23 (s, 3H), 1.60-2.15 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.87 (s, 3H); HRMS (MH^+) 576.2230.

Usando procedimientos similares, se prepararon compuestos de la siguiente estructura



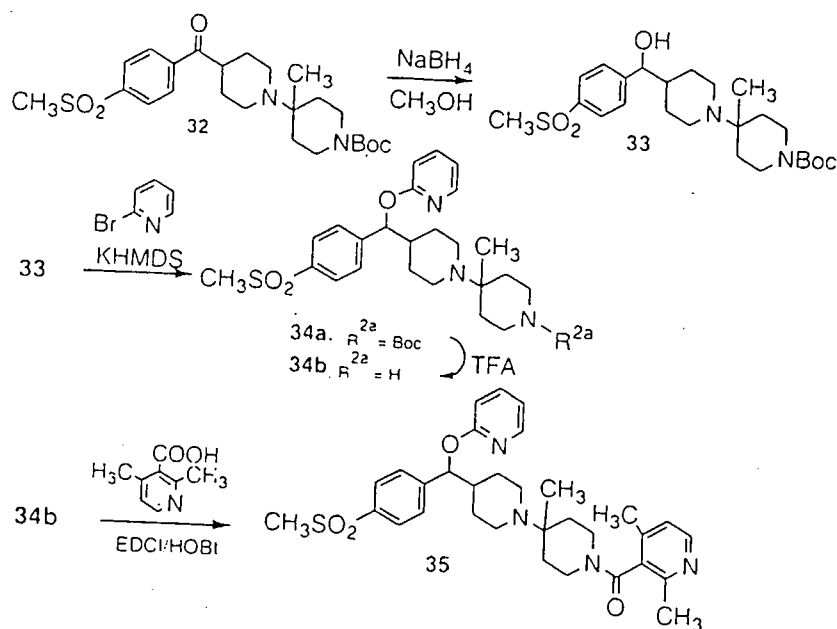
Donde R^3 , R^6 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^6	R^3	R^2	HRMS (MH^+) hallada
1F	Br	$-C(O)OCH_2CH_3$		571.2181
1G	Br	$-C(O)CH_3$		541.2054
1H	Br	$-C(O)-(CH_2)_2CH_3$		569.2392
1I	Br	$-C(O)NHCH_2CH_3$		572.2322
1J	Br			584.1786
1K	Br			577.2162
1L	Br			577.2183

Datos adicionales para los compuestos del Ejemplo 1:

Ej.	¹ H-RMN (300 MHz ¹ H-RMN (CDCl ₃))
1J	7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.58 and 5.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.25-3.60 (m, 2H), 2.70-3.10 (m, 3H), 2.28 and 2.29 (s, 3H), 1.65-2.20 (m, 5H), 1.20-1.55 (m, 5H), 0.92 (br s, 3H).
1K	8.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.70 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.65-3.05 (m, 3H), 2.23 y 2.25 (s, 3H), 1.55-2.10 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.88 (br s, 3H).

Ejemplo 2



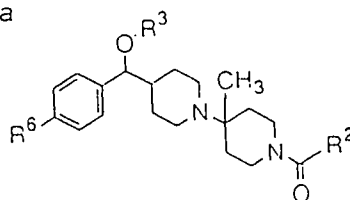
Una solución de cetona 32 (0,60 g, 1,29 mmol) y NaBH_4 (60 mg, 1,59 mmol) en CH_3OH (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 0,1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar 33 (0,60 g, 100%), en forma de una espuma blanca.

A una solución de alcohol 33 (543 mg, 1,2 mmol) en tolueno anhidro (4 ml) se le agregó KHMDA , 0,5 N en tolueno (2,6 ml, 1,30 mmol) seguido, 15 minutos mas tarde, por 2-bromopiridina (125 μl , 1,30 mmol). La reacción se calentó durante 5 horas a 60°C , se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NaHCO_3 acuoso al 5% (25 ml). La extracción con CH_2Cl_2 , el secado sobre Na_2SO_4 y la concentración proporcionaron un aceite que se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{Et}_3\text{N}$ 50:50:1 a 40:60:1 para obtener 34a (310 mg, 49%), en forma de una espuma de color amarillo.

Una solución de 34a (310 mg, 0,57 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) y TFA (2 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la concentración, el residuo se recogió en NaOH 1 N acuoso, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 34b (220 mg, 87%), en forma de una espuma blanca.

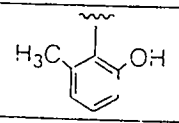
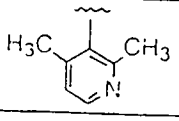
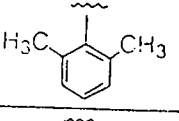
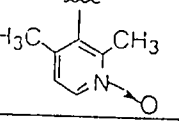
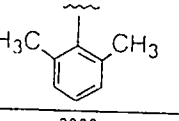
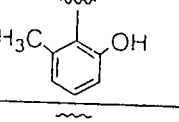
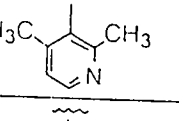
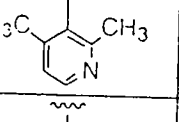
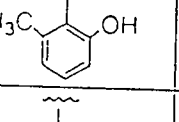
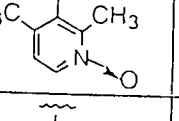
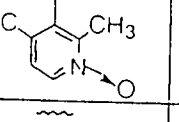
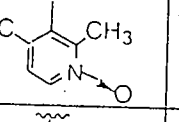
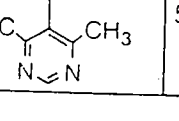
Una solución de la amina libre 34b (85 mg, 0,19 mmol), ácido 2,4-dimetilnicotínico (50 mg, 1,45 mmol), DEC (60 mg, 0,31 mmol), HOBT (50 mg, 0,37 mmol) y N-metilmorfolina (80 ml, 0,72 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se agitó durante la noche a 40°C. Después de la concentración, el residuo se recogió en NaOH acuoso 0,1N se extrajo con CH₂Cl₂, y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo obtenido después de la concentración del solvente se purificó por cromatografía preparativa sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 96:4:1) para obtener 35 (95mg, 85%), en forma de un aceite incoloro: ¹H RMN (30 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 4,8) y 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,53 (m, 1H), 6,96 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,47 y 2,48 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,25 y 2,26 (s, 3H), 1,55-2,15 (m, 5H), 1,15-1,55 (m, 5H), 0,90 (s, 3H); HRMS (M⁺) 577.2858.

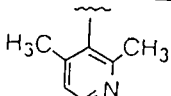
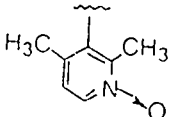
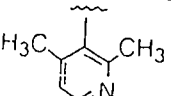
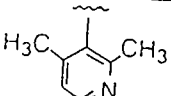
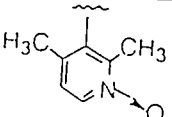
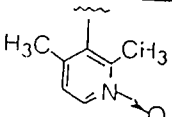
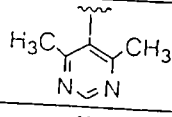
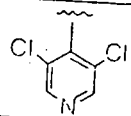
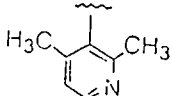
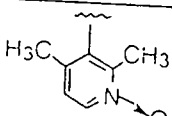
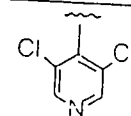
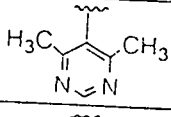
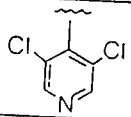
Usando procedimientos similares, se prepararon los compuestos que tienen la siguiente estructura

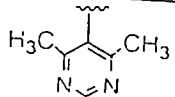
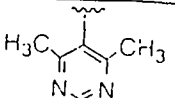
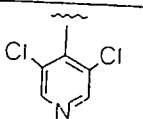
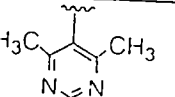
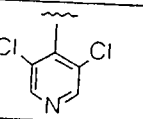
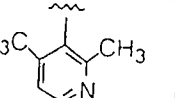
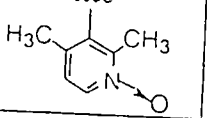
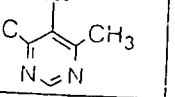
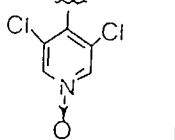
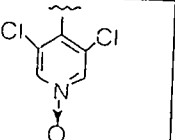
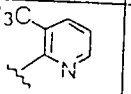
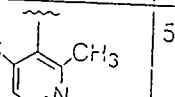
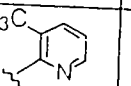
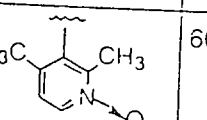


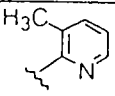
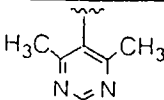
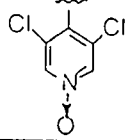
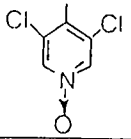
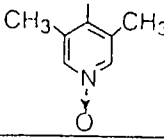
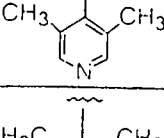
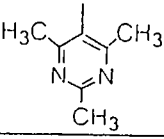
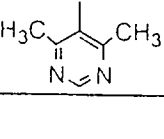
en la cual R³, R⁶ y R² son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (M ⁺) Hallado
2A	Br			599.1062
2B	Br			578.2005
2C	Br			577.2172
2D	Br			577.2172
2E	H ₃ CSO ₂			597.2296

2F	H ₃ CSO ₂ ⁻			576.2697
2G	F ₃ C ⁻			567.2947
2H	H ₃ CSO ₂ ⁻			576.2890
2I	H ₃ CSO ₂ ⁻			593.2805
2J	F ₃ CO ⁻			582.2969
2K	F ₃ CO ⁻			584.2744
2L	F ₃ CO ⁻			583.2913
2M	Br			580.2123
2N	Br			579.1936
2O	F ₃ CO ⁻			599.2847
2P	Br			595.2114
2Q	Br			594.2072
2R	H ₃ CSO ₂ ⁻			578.2792

2S	H ₃ CSO ₂ -			578.2801
2T	H ₃ CSO ₂ -			594.2750
2U	H ₃ CSO ₂ -			583.2426
2V	H ₃ CSO ₂ -			576.2896
2W	H ₃ CSO ₂ -			599.2362
2X	F ₃ C-			583.2905
2Y	F ₃ CO-			584.2848
2Z	F ₃ CO-			623.1790
2AA	Cl			533.2673
2BB	Cl			549.2646
2CC	Cl			570.1606
2DD	Cl			534.2637
2EE	Br			619.1062

2FF	H ₃ CSO ₂ ·			584.2375
2GG	F ₃ C-			568.2913
2HH	H ₃ CSO ₂ ·			618.1722
2II	H ₃ CSO ₂ ·			579.2749
2JJ	F ₃ C-			607.1871
2KK	F			517.2695
2LL	F			533.2916
2MM	F			518.2944
2NN	Cl			589.1534
2OO	F			573.1818
2PP	Br			591.2330
2QQ	Br			607.2291

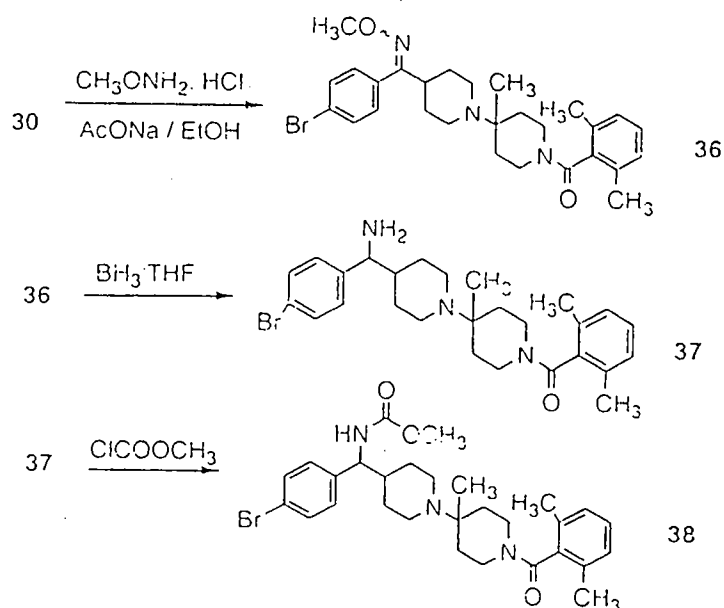
2RR	Br			592.2294
2SS	Br			633.1040
2TT	F ₃ C-			623.1809
2UU	F ₃ C-			583.2909
2VV	F ₃ C-			567.2961
2WW	F			532.3106
2XX	H			500.3023

Datos adicionales para los compuestos del Ejemplo 2:

Ex.	¹ H RMN (300 MHz) ¹ H RMN (CDCl ₃)
2A	7.98 (m, 1H), 7.49 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.60 (m, 3H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95-4.20 (m, 1H), 3.89 y 3.92 (s, 2H), 3.30-3.55 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.70-3.00 (m, 2H), 1.65-2.10 (m, 5H), 1.20-1.60 (m, 5H), 0.95 and 0.99 (s, 3H)
2G	8.31 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.25-3.55 (m, 2H), 2.80-3.15 (m, 3H), 2.50 (d, 3H), 2.30 (d, 3H), 1.80-2.15 (m, 7H), 1.20-1.60 (m, 5H), 0.92 (s, 3H)

2K	7.97 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.60-6.75 (m, 4H), 5.77 and 5.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65-2.10 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.78 y 0.91 (s, 3H)
2M	8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.65-3.05 (m, 3H), 2.41 y 2.42 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.60-2.20 (m, 5H), 1.05-1.50 (m, 5H), 0.85 (br s, 3H)
2P	8.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.44 and 2.46 (s, 3H), 2.23 y 2.25 (s, 3H), 1.65-2.10 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)
2HH	8.49 (s, 2H), 8.26 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.75-2.15 (m, 5H), 1.25-1.50 (m, 5H), 0.89 (s, 3H)
2MM	8.93 (s, 1H), 8.04 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.44 y 2.46 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)
2NN	8.17 (s, 1H), 8.01 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.50 (br t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H), 6.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.70-2.15 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)
2PP	8.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.68 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.89 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.47 y 2.49 (s, 3H), 2.23 y 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)

Ejemplo 3

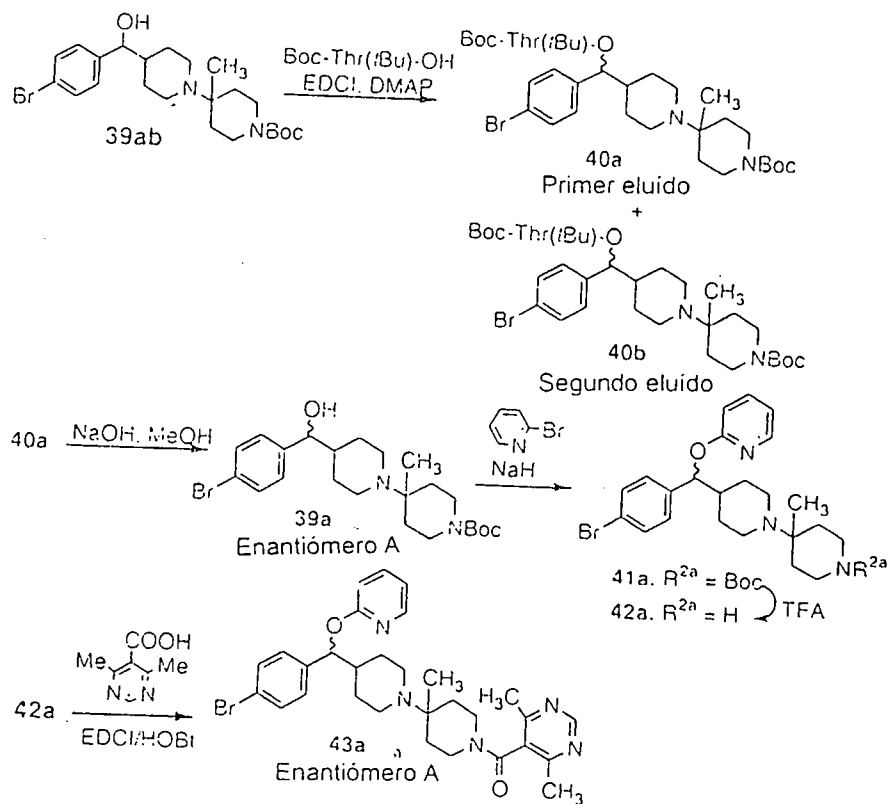


A una solución de la cetona 30 (1,5 g, 3,22 mmol) en CH_3OH (50 ml) se le agregó acetato de sodio (5,0 g, 47 mmol) y clorhidrato de O-metil hidroxilamina (3,26 g, 47 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante fue luego vertida en NaOH acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron se concentraron y cromatografiaron para proporcionar 1,50 (94%) de oxima 36, en forma de una mezcla de isómero E y Z.

A una solución agitada de la oxima 36 (0,200g, 0,380 mmol) en THF (5 ml) se le agregó $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,0 M solución en THF) a 0°C y la solución se calentó luego a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción enfrió a 0°C y se agregó una solución de KOH 1N en CH_3OH (5 ml). La reacción se calentó lentamente a 60°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se concentraron y cromatografiaron sobre gel de sílice (eluyendo con 20% de EtOH/EtOAc) para obtener 0,100 g (50%) de amina 37.

A una solución agitada de la amina 37 (0,015 g, 0,030 mmol) se le agregó piridina (0,5 ml) y ClCOOCH_3 (0,25 ml), y la solución se agitó durante la noche. Luego se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se secó, se concentró y purificó por cromatografía preparativa para dar 0,010 g del producto deseado 38: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, 2H), 7,05-7,12 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,88-3,10 (m, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,20-2,10 (m, 12H), 0,90 (s, 3H); HRMS (MH^+) 558,3013.

Ejemplo 4



A una solución del alcohol **39ab** (660 mg, 1,41 mmol), Boc-Thr(t-Bu)-PH (413 mg, 1,50 mmol), DEC (290 mg, 1,50 mmol) y DMAP (190 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 saturado acuoso, se extrajo con CH_2Cl_2 , y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido después de la concentración del solvente se sometió a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con CH_2Cl_2 /acetona, 9:1) para proporcionar, en el orden de elución: (i) primero **40a** (391 mg, 38%), en forma de una espuma blanca; (ii) segundo **40b** (391 mg, 38%), en forma de una espuma blanca.

A una solución del diastereómero **40a** (391 mg, 0,54 mmol) en CH_3OH (3ml) se le agregó NaOH (110 mg, 2,75 mmol; 5 equiv.) y la solución se agitó a 65°C durante 3 horas. Luego la mezcla final se vertió en NaOH 0,1 N acuoso con CH_2Cl_2 para dar **39a** (Enantiómero A) (246 mg, 98%) en forma de una espuma blanca. (Siguiendo el mismo procedimiento **40b** dio **39b** (Enantiómero B). **40a** proporciona **43a** (Enantiómero A) y **40b** proporciona **43b** (Enantiómero B)).

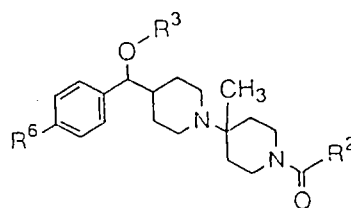
Una solución del alcohol **39a** (210 mg, 0,45 mmol), NaH al 60% en aceite mineral (23 mg, 0,96 mmol), y 2-bromopiridina (60 μl ; 0,62 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) se agitó durante 2 horas a 75°C . La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 saturado acuoso, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 y se purificó mediante cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con CH_2Cl_2 /AcOEt/ Et_3N , 60:400,5 a 40:60:0,5) para obtener **41a** (143 mg, 59%).

La remoción del grupo protector Boc en **41a** (93 mg, 0,17 mmol) se siguió tal como para **34b** para proveer **42a** (68 mg, 91%) en forma de una espuma blanca.

La amina **42a** (50mg, 0,11 mmol) se acopló con ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico siguiendo las condiciones descritas para síntesis de **35** para proveer **43a** (28 mg, 44%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ

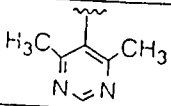
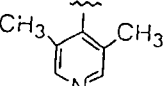
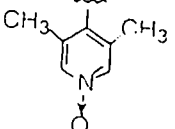
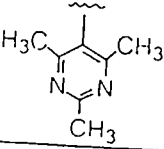
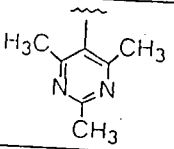
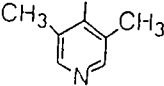
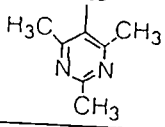
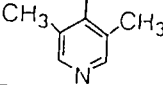
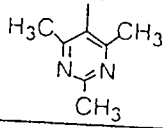
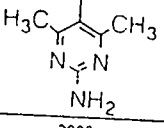
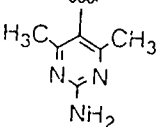
8.92 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.51 (br t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.44 y 2.46 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H); HRMS (MH^+) 578.2140.

Se prepararon los compuestos siguientes a través de métodos similares:



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

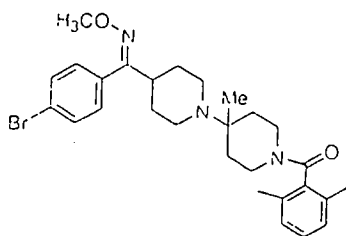
Ej.	Enantiómero	R^6	R^3	R^2	HRMS (MH^+) hallado
4A	A	Br			577.2172
4B	B	Br			577.2162
4C	B	Br			578.2119
4D	A	F_3CO-			584.2864

4E	B	F ₃ CO-			583.2862
4F	A	F ₃ CO-			583.2904
4G	A	F ₃ CO-			599.2857
4H	A	F ₃ CO-			598.2994
4I	B	F ₃ CO-			598.3000
4J	A	Cl			534.2639
4K	A	Cl			548.2784
4L	B	Cl			534.2644
4M	B	Cl			548.2784
4N	A	F ₃ CO-			599.2947
4O	B	F ₃ CO-			599.2947

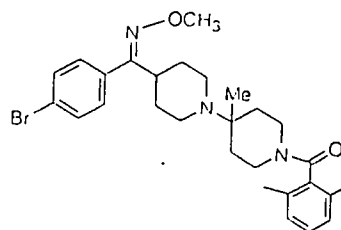
Datos adicionales para los compuestos del Ejemplo 4:

Ex.	¹ H RMN (300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃))
4G	8.05 (m, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.20 y 2.22 (s, 3H), 1.70-2.15 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.91 (s, 3H)
4I	8.03 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.41 y 2.43 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 5H), 0.91 (s, 3H)

Ejemplo 5



Z-isómero



Z-isómero

1) Se agregó anhídrido trifluoracético (TFAA) (300 ml) al ácido isonipecótico (96 g) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se extrajo el exceso de TFAA, se recogió la mezcla de reacción en EtOAc, se lavó con agua y se concentró para dar 160 g de la amida. Se trataron 50 g de esta amida con SOCl₂ (300ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Luego se extrajo el exceso de cloruro de tionilo al vacío para dar 54 g del cloruro ácido.

- 2) Se agregó lentamente AlCl_3 (11g) a una solución del producto de la etapa 1 (10 g) en bromobenceno (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Luego se enfrió y vertió en una mezcla de HCl concentrado y hielo y el producto se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se separó y lavó con agua, la solución de NaOCO_3 y semi-saturada y se concentró para proporcionar 16,21 g de la cetona deseada.
- 3) El producto de la etapa 2 (16,21 g) se disolvió en tolueno (200 ml) que contenía etilenglicol (25 ml) y ácido p-toluensulfónico (0,5 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con remoción azeotrópica de agua hasta que no se recogió agua. La mezcla de reacción se concentró para dar 17,4 g del cetal deseado.
- 4) El producto crudo de la etapa 3 (17,4 g) se disolvió en CH_3OH (100 ml) y a esto se le agregó agua (25 ml) y K_2CO_3 (12 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se concentró para dar 12,55 g de la amina deseada.
- 5) A una solución agitada del producto de la etapa 4 (7,2 g, 23 mmol) y N-BOC-piperidina-4-ona (4,8 g, 24 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le agregó isopropóxido de titanio (6,7 ml, 32,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se le agregó una solución 1,0 M de cianuro de dietil aluminio (35 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc , se apagó con agua (5 ml) y se agitó durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado resultante se concentró y cromatografió con 30 EtOAc /hexanos para proporcionar 7,3 g (63%) del cianuro deseado.
- 6) A una solución agitada del producto de la etapa 5 (7,3 g, 14,03 mmol) en THF (100 ml) se le agregó una solución 3,0 M de CH_3MgBr en Et_2O (14,0 ml, 42

mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó luego con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos se concentraron para proporcionar 7,0 g del compuesto metilado deseado.

7) El cetal crudo de la etapa 6 se disolvió en EtOAc (100 ml) 6 N HCl (40 ml) y HCl concentrado (10 ml) se agregaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción fue luego neutralizada con 20% de NaOH y se extrajo con EtOAc, se secó y concentró para proporcionar 5,0 g (98%) de la mina.

8) A una solución agitada del producto de la etapa 7 (5,0 g, 13,6 mmol) en Et₂O (200 ml) se le agregó 10% de NaOH (50 ml) y BOC_2O , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las capas se separaron y la capa orgánicas se lavó con salmuera, se secó, se concentró y cromatografió con 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar 5,1 g (79%) del producto deseado.

9) A una solución agitada del producto de la etapa 8 (1,5 g, 3,22 mmol) en CH_3OH (50 ml) se le agregó acetato de sodio (5,0 g, 47 mmol) y clorhidrato de O-metil hidroxilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante fue luego vertida en NaOH acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron los extractos combinados, se concentraron, y se cromatografiaron para proporcionar 1,5 g (94%) de la oxima en forma de una mezcla de isómeros E y Z.

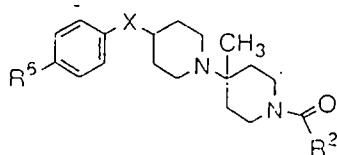
10) A una solución agitada del producto de la etapa 9 (1,5 g, 3,0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le agregó TFA (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y vertió en 10% de NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se concentraron por sequedad para proporcionar 1,2 g (100%) de la amina.

11) A una solución agitada del producto de la etapa 10 (1,3 g, 3,2 mmol) en CH_2Cl_2 se le agregó ácido 2,6-dimetilbenzoico (0,74 g, 4,96 mmol), EDCI (0,94 g, 4,94 mmol), DIPEA (0,84 g, 6,58 mmol) y HOBT (0,66 g, 4,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron y concentraron para proporcionar 1,6 g de oxima en forma de una mezcla de isómeros E y Z. Los isómeros se separaron mediante cromatografía eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (4:1) para obtener 0,77 g del isómero E y 0,49 g del isómero Z.

Isómero E: 300 MHz- ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.5 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.00 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.80-1.20 (m, 5H), 0.92 (s, 3H); MS FAB+ observado= 523.2070; estimado= 526.2069

isómero Z: 300 MHz- ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.50 (d, 2H), 7.15-6.95 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 7H), 0.92 (s, 3H); MS FAB+ observado= 526.2072; estimado= 526.2069

Se prepararon los compuestos siguientes a través de métodos similares:



donde X, R^5 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

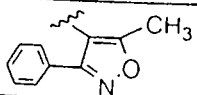
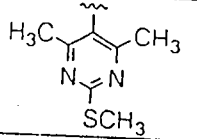
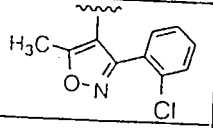
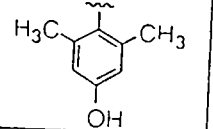
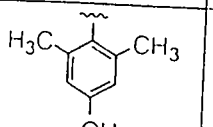
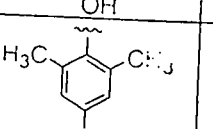
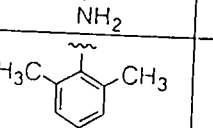
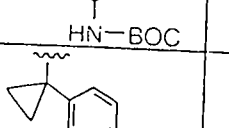
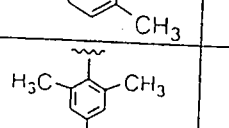
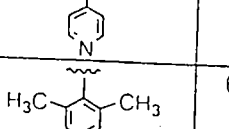
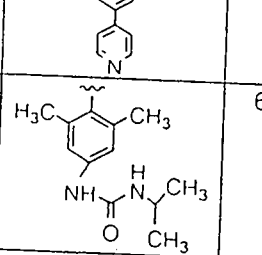
Ej.	R^5	X	R^2	HRMS (MH^+) hallado
5A (mezcla E/Z)	Br			529.1017
5B (mezcla E/Z)	Br			549.1023
5C	Br			542.2210
5D	Br			549.1011

5E	Br			529.1128
5F	Br			530.1020
5G	Br			529.1017
5H	Br			542.1997
5I	Br			541.2178
5J	Br			527.2787
5K	Br			543.1000
5L	Br			528.1971
5M	Br			541.2194
5N	Br			542.2132
5O	Br			583.1061
5P	Br			595.1895
5Q	Br			596.1831
5R	Br			541.2188

64

5S	Br			597.4911
5T	Br			569.0909
5U	Br			571.2270
5V	Br			556.2291
5W	Br			557.2119
5X	Br			557.2124
5Y	Br			570.2454
5Z	Br			671.0058
5AA	Br			568.2286
5BB	Br			556.2286
5CC	Br			527.2015
5DD	Br			592.1000
5EE	Br			656.9889

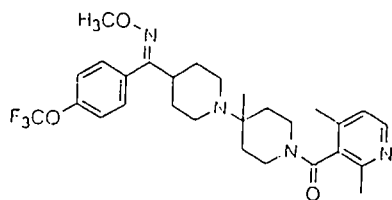
5FF	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		686.9989
5GG	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		556.2290
5HH	$\text{F}_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		546.3056
5II	$\text{F}_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		531.2956
5JJ	$\text{F}_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		547.2902
5KK	$\text{F}_3\text{C}-$	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		517.2812
5LL	Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		555.2336
5MM	Br			567.2327
5NN	Br	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		555.2341
5OO	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		610.2016
5PP	$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		616.2746
5QQ	$\text{F}_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$		600.2788

5RR	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		593.2131
5SS	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		590.1995
5TT	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		627.1729
5UU	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		556.218
5VV	Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$		542.2002
5WW	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		555.2336
5XX	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		655.287
5YY	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		566.2407
5ZZ	Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$		603.2349
5AB	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		617.2488
5AC	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		640.2868

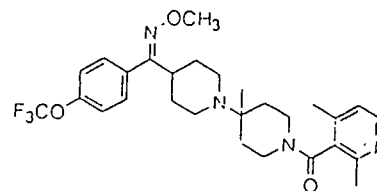
Datos adicionales para los compuestos del Ejemplo 5:

Ex.	¹ H RMN (300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃))
5J	7.50 (d, 2H), 7.15-6.95 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 7H), 0.92 (s, 3H)
5L	8.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.99-2.20 (m, 4H), 1.73 (m, 3H), 1.20-1.62 (m, 4H), 0.94 (s, 3H)
5N	8.92 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.75-2.92 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.90-2.20 (m, 4H), 1.73 (m, 3H), 1.27-1.62 (m, 4H), 1.15 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H)

Ejemplo 6



Z-isómero



E-isómero

A) Preparación del intermediario 27 (Esquema 8 (R¹ = CH₃)).

1) Se agitó vigorosamente 23 (40,0 g, 0,203 mol) en EtOAc (200 ml) y HCl acuoso concentrado (80 ml) durante 1,5 horas. La solución se concentró se diluyó con Et₂O (300 ml) y H₂O (150 ml) la capa acuosa se separó y la capa orgánica se extrajo una vez con H₂O (20 ml). Se concentraron las capas acuosas combinadas y el residuo se secó 24 horas bajo alto vacío para proporcionar 26,7 g (84%) de

un sólido blanco. A este clorhidrato y N-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (43,8 g, 0,22 mol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ anhidro (80 mL) con tamices moleculares 4 Å se les agregó sucesivamente DBU (33,2 ml, 0,22 mol) e isopropóxido de titanio (IV) (65,5 ml, 0,22 mol) a 0°C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se enfrió a 0°C y se le agregó con agitación vigorosa cianuro de dietilaluminio, 1N en tolueno (260 ml, 0,26 mol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales después de lo cual se agregaron CH_2Cl_2 (300 ml), EtOAc (300 ml), y Celite (50 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se le agregó agua (40 ml) lentamente con agitación vigorosa y, después de 5 minutos adicionales con agitación a temperatura ambiente se apagó el exceso de agua con Na_2SO_4 . La mezcla final se filtró luego sobre Celite, se evaporó y se sometió a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con Hexanos/EtOAc, 8:2), para proveer 50,3 g (83 %) de **24** en forma de un aceite incoloro que se solidificó por reposo.

2) A una solución de **24** (277 g, 90,6 mmol) THF anhidro (200 mL) a 0°C se le agregó lentamente CH_3MgBr 3M en Et_2O (91 ml, 3 equiv.) con agitación vigorosa. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Luego se vertió la reacción en NH_4Cl , acuoso saturado, se extrajo con Et_2O (4 veces), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar 27,1 g (100%) de **25** en forma de un aceite incoloro.

3) A una solución de **25** (11,6 g, 39,3 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0°C se le agregó lentamente $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 2 N en THF (14 ml, 28 mmol) y la solución se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla final se concentró hasta casi 50 ml y se vertió lentamente en EtOH/THF enfriado con hielo 1:1 (50 ml). Después de 15 minutos a 0°C, se le agregó una solución de 50 ml de un buffer de pH 7 seguido de agregado lento, de un 30% de solución acuosa de H_2O_2 (50 ml).

La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, luego se sometieron a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/EtOH, 8:2) para dar 9,69 g (79%) de 26 en forma de un aceite incoloro.

4) Una solución de 26 (11,2 g, 35,8 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (4,67 g, 39,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C , y se agregó TPAP (85 mg) en porciones. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregaron luego N-óxido de N-metil-morfolina adicional (1,30 g, 11 mmol) y TPAP (300 mg) para impulsar la reacción hasta su completamiento después de 1 hora. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, se concentró, luego se sometió a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con CH_2Cl_2 /acetona, 8:2 a 7:3) para obtener 5,91 g (53%) de 27 en forma de un aceite de color amarillo.

B) Preparación de los compuestos del título del Ejemplo 6

1) Una solución de 1-bromo-4-(trifluormetoxi)-benceno (4,20 ml, 28,0 mmol) en THF anhidro (100 mL) se enfrió a -78°C y se le agregó a través de una jeringa n-BuLi 2,5 N en hexanos (11,2 ml, 28,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a -50°C durante 10 minutos, se enfrió a -78°C , y se agregó por goteo una solución del aldehído 27 (6,20 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (15 ml). Después de agitar durante 30 minutos a -78°C , y luego 30 minutos a -20°C , la solución se vertió en media salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para dar 8,85 g (94%) de un alcohol en forma de un aceite de color amarillo.

- 2) A una solución del producto de la etapa 1 (8,85 g, 39,3 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C se le agregó periodinano de Dess-Martin (19,70 g, 2,5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 8,0 g adicionales de periodinano de Dess-Martin y la reacción se agitó durante 4 horas adicionales. La solución se vertió en una mezcla 1:1 de NaHCO_3 acuoso saturado y de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (200 ml), se agitó durante 10 minutos, se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido después de concentración de los solventes se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con hexanos/ EtOAc , 7:3) para obtener 5,48 g (63%) de la cetona en forma de un aceite de color amarillo.
- 3) Una solución del producto de la etapa 2 (2,85 g, 6,05 mmol), $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$ (2,08 g, 30 mmol), y AcONa (2,46 g, 30 mmol) en EtOH (50 ml) se calentó a reflujo bajo N_2 durante 4 horas. Después de evaporación del solvente, el residuo se recogió en NaOH acuoso 0,1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . El residuo obtenido después de la evaporación de los solventes se sometió a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice, para obtener primero la E-hidroxima (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}/\text{EtOAc}$, 7:3, 0,84 g, 29%), y luego la Z-hidroxima (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}/\text{EtOAc}$ 1:1, 1,10 g, 37%), siendo ambos productos sólidos blancos.
- 4) A una suspensión de Z-hidroxima (0,89 g, 1,84 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se le agregó lentamente KHMDA 0,5 N en tolueno (4,0 ml, 2,02 mmol) a 0°C , lo cual le dio la apariencia de una solución de color amarillo. Después de 2 minutos a esta temperatura, se le agregó lentamente sulfato de dimetilo (350 μl , 3,7 mmoles) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en NaOH acuoso 0,1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido después de la concentración

de los solventes se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con hexanos/EtOAc, 75:25) para proporcionar 0,55 g (62%) de la Z-metoxima en forma de un aceite levemente amarillo.

5) Una solución de Z-metoxima (0,59 g, 1,18 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 ml) y TFA (3 ml) se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la concentración el residuo se recogió en NaOH acuoso 1N; se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 0,47 g (100%) de la amina libre en forma de una espuma blanca.

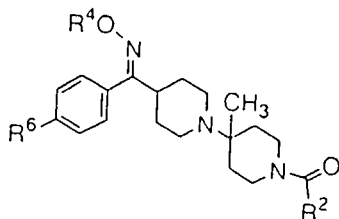
6) Una solución del producto de la etapa 5 (470 mg, 1,18 mmol), ácido 2,4-dimetilnicotínico (220 mg, 1,45 mmol), DEC (280 mg, 1,45 mmol), HOBT (243 mg, 1,80 mmol) y N-metilmorfolina (0,33 ml, 3,0 mmol) en DMF anhidro se agitó durante 14 horas. Después de la concentración, el residuo se recogió en NaOH 0.1 N acuoso, se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido después de la concentración del solvente se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con CH_2Cl_2 /acetona, 7:3 a 1:1) para obtener 640 mg (100%) de un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (sistema AB, 4H), 6,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,49 (s, 3H, atropisómero a) y 2,51 (s3H, atropisómero b), 2,26 (s, 3H, atropisómero a) y 2/28 (s, 3H, atropisómero b), 1,95-2,21 (m, 3H), 1,20-1,90 (m, 7H), 0,92 (s, 3H).

HRMSA ($\text{M}+\text{H}^+$) 533,2747.

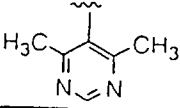
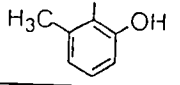
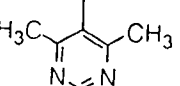
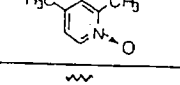
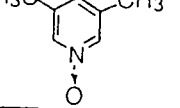
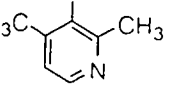
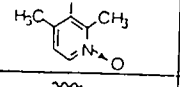
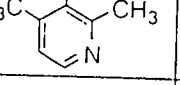
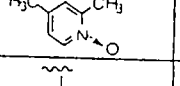
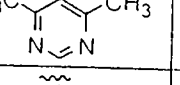
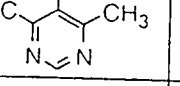
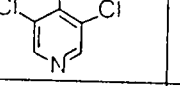
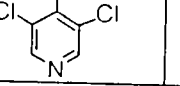
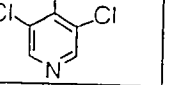
Siguiendo las etapas B-4, B-5 y B-6, usando la oxima E se obtiene el correspondiente producto de E-metoxima.

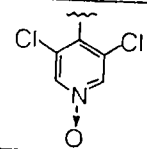
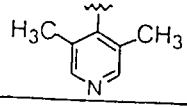
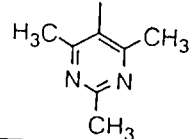
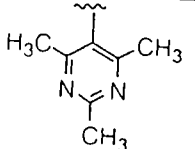
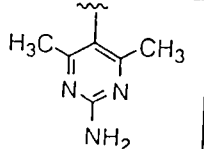
Se prepararon los compuestos siguientes a través de procedimientos similares:



donde R^4 , R^6 , y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^6	R^4	R^2	HRMS (MH^+) Hallado
6A	Br			554.3000
6B	Br			555.2335
6C	Br			556.2175
6D	Br			571.2284
6E	Br			570.2331
6F	Br			569.1000
6G	F_3CO-			601.2628
6H	F_3CO-			617.2549

6I	F ₃ CO-	-CH ₃		534.2708
6J	F ₃ CO-			602.2465
6K	F ₃ CO-			602.2579
6L	F ₃ CO-			589.3013
6M	Cl ⁻	CH ₃ CH ₂ -		513.2633
6N	Cl	CH ₃ -		483.2516
6O	F ₃ C-	CH ₃ -		533.2758
6P	Cl	CH ₃ CH ₂ -		497.2683
6Q	Cl	CH ₃ CH ₂ -		513.2642
6R	Cl	CH ₃ CH ₂ -		498.2633
6S	F ₃ C-	CH ₃ -		518.2749
6T	Cl	CH ₃ CH ₂ -		537.1603
6U	F ₃ C-	CH ₃ -		557.1680
6V	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		571.1838

6W	Cl	CH ₃ CH ₂ -		555.8401
6X	Cl	CH ₃ CH ₂ -		497.2682
6Y	F ₃ CO-	CH ₃ -		548.2853
6Z	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		562.3017
6AA	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		563.2939

Datos adicionales para los compuestos del Ejemplo 6:

Ej.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
6F	8.31 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.80-3.05 (m, 5H), 2.45 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 1.25-2.20 (m, 10H), 0.50 (m, 2 H), 0.22 (m, 2H), 0.90 (s, 3H)
6G	8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (br s, 4H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.46 y 2.49 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.24 and 2.27 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.15-1.90 (m, 7H), 0.92 (s, 3H)
6I	8.92 (s, 1H), 7.23 (br s, 4H), 4.11 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.45 y 2.42 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 1.90-2.20 (m, 3H), 1.15-1.90 (m, 7H), 0.92 (s, 3H)

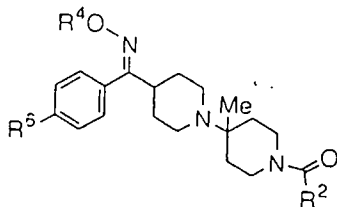
Ejemplo 7

Síntesis Alternativa de los Compuestos del Ejemplo 6.

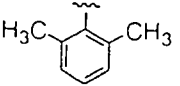
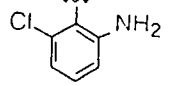
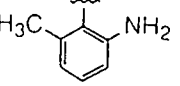
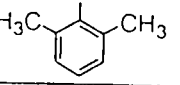
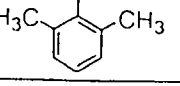
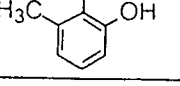
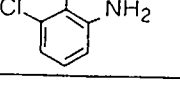
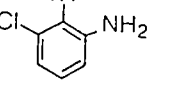
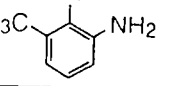
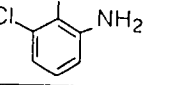
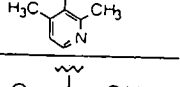
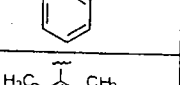
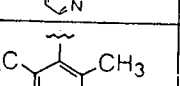
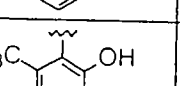
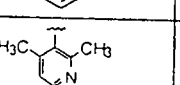
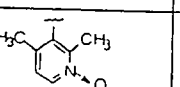
1) El producto del Ejemplo 6, etapa B-2 (655 mg, 1,20 mmol) se trató con $\text{H}_3\text{CONH}_2 \cdot \text{HCl}$ usando condiciones similares a las que se muestran en el Ejemplo 6, etapa B-3. La mezcla resultante cruda de las metoximas Z- y E- se separa en una placa de TLC de gel de sílice preparativa (eluyendo con hexanos/ EtOAc , 80:20) para obtener, en orden de elución, primero la metoxima E (175 mg, 29%), luego la metoxima Z (175 mg, 29%), siendo ambos productos obtenidos en forma de aceites.

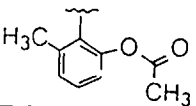
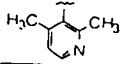
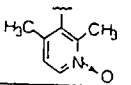
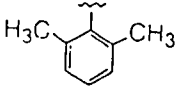
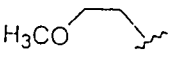
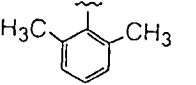
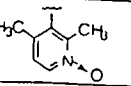
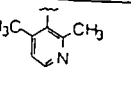
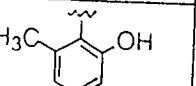
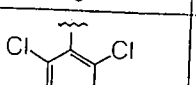
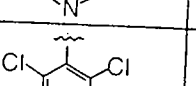
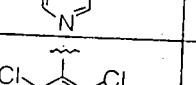
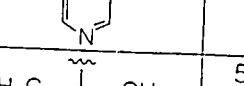
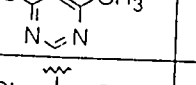
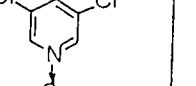
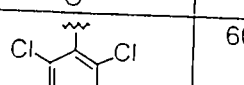
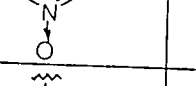
2) La metoxima Z (75 mg, 0,15 mmol) de la etapa 1 es desprotégida siguiendo condiciones similares a las que se muestran en el Ejemplo 6, etapa B-5 y la amina libre resultante (46 mg) se somete directamente a amidación con ácido 2,4-dimetilnicotínico usando condiciones similares a las que se muestran en el Ejemplo 6 etapa B-6 para obtener 50 mg (82%) de un aceite incoloro.

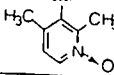
Se prepararon los compuestos siguientes a través de procedimientos similares:



donde R⁴, R⁵ y R² son tal como se han definido en la tabla:

Id.	R ⁶	R ⁴	R ²	HRMS (M ⁺) Calcd
7A	F ₃ CO-	CH ₃ -		532.2795
7B	F ₃ CO-	CH ₃ -		553.2192
7C	F ₃ CO-	CH ₃ -		533.2730
7D	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		546.2940
7E	F ₃ C-	CH ₃ -		516.2833
7F	F ₃ CO-	CH ₃ -		534.2571
7G (E isomer)	F ₃ C-	CH ₃ -		537.2234
7H	F ₃ C-	CH ₃ -		537.2234
7I	F ₃ C-	CH ₃ -		537.2234
7J	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		567.2362
7K	F ₃ C-	CH ₃ -		517.2812
7L	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		532.2787
7M	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		547.2838
7N	F ₃ CO-			572.3093
7O	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		548.2732
7P (E isomer)	F ₃ C-	CH ₃ -		517.2831
7Q	F ₃ CO-	CH ₃ -		549.2685

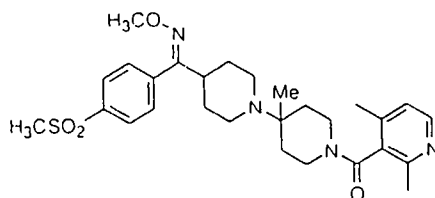
7R	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		590.2854
7S	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		531.1002
7T	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		547.1348
7U (E isó- micro)	F ₃ CO-	CH ₃ -		532.2784
7V	F ₃ CO-	H ₃ CO 		576.3049
7W	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		563.2855
7X	F ₃ CO-			573.3052
7Y	F ₃ CO-			574.2889
7Z	F ₃ CO-	CF ₃ CH ₂ -		641.1537
7AA	F ₃ CO-	CH ₃ -		573.1638
7BB	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		587.1821
7CC	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		548.2861
7DD	F ₃ CO-	CH ₃ -		589.1610
7EE	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		603.1748
7FF	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		562.3030
7GG	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		617.1918

7HH	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		577.3019
-----	--------------------	---	---	----------

Datos Adicionales para los Compuestos del Ejemplo 7

Ej.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃))
7H	7.55 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.80-3.20 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.40-2.20 (m, 13H), 0.90 (s, 3H)
7K	8.31 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.20-3.50 (m, 2H), 2.75-3.05 (m, 3H), 2.45 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 1.45-2.20 (m, 11H), 0.92 (s, 3H)
7Q	8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (br s, 4H), 6.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 3H), 2.41 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.85-2.20 (m, 3H), 1.15-1.85 (m, 7H), 0.88 (s, 3H)
7R	7.13-7.30 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15-3.50 (m, 2H), 2.86-3.10 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 6H), 1.85-2.15 (m, 3H), 1.10-1.85 (m, 7H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (br s, 3H)
7S	8.31 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.20-3.50 (m, 2H), 2.80-3.15 (m, 3H), 2.45 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 1.45-2.20 (m, 9H), 1.20 (t, 3H), 0.90 (s, 3H)

Ejemplo 8



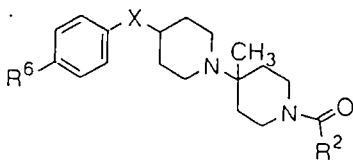
- 1) A una solución agitada del producto del Ejemplo 5, etapa 8 (0,500 g, 1,07 mmol) en DMF (25 ml) se le agregó metilmercaptida de sodio (0,113 g, 1,62 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue luego enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 0,437 g (97%) de sulfuro.
- 2) Una solución del producto de la etapa 1 (1,00 g; 2,31 mmol), H₃CONH₂·HCl (3,80 g, 46,2 mmol), y AcONa (3,79 g, 46,2 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a reflujo bajo N₂ durante 4 horas. Después de evaporación del solvente, el residuo se recogió en NaOH acuoso 0,1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. El residuo obtenido después de la evaporación de los solventes se sometió a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice, para obtener primero E-oxima (eluyendo con Et₂O/CH₂Cl₂, 1:4, 0,45 g; 24%), luego la Z-oxima (0,25 g, 15%).
- 3) A una solución de la Z-oxima (0,250 g, 0,543 mmol) de la etapa 2 en CH₃OH (5 ml) a 0°C se le agregó oxona (1,00 g, 1,627 mmol en 5 ml de CH₃OH) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. La reacción fue luego apagada con 10% de NaOH, se concentró, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se concentró para proporcionar 0,220 g (82%) de sulfona.
- 4) A una solución agitada del producto de la etapa 3 (0,300 g, 0,608 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le agregó TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en 10% de NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron y concentraron para proporcionar 0.240 g (100%) de amina.

5) A una solución agitada del producto de la etapa 4 (0.45 g, 0.114 mmol) en CH_2Cl_2 se le agregó ácido 2,6-dimetilnicotínico (0.26 g, 0.172 mmol), DEC (0.33 g, 0.172 mmol), N,N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.2 ml) y HOBT (0.24 g, 0.172 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía evaporativa (20% de EtOH/EtOAc) para proporcionar 0.046 g (76%) de la amida de Z-oxima.

300 MHz – ^1H RMN (CDCl_3) δ 9.32 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 3H), 2.50 (d, 2H), 2.25 (d, 2H), 1.30-2.20 (m, 12H), 0.92 (s, 3H).

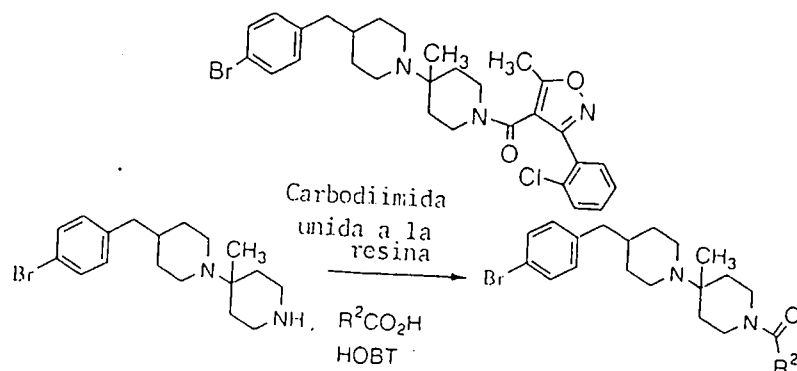
Se prepararon los compuestos siguientes de manera similar:



donde X, R⁶ y R² son tal como se han definido en la tabla:

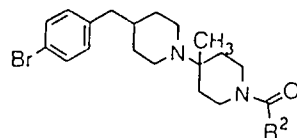
R ₁	R ⁶	X	R ²	HRMS (M ⁺) talldo
8A mezc1a E/Z)				526.2753
8B				547.2135
8C	Br			549.2133
8D				541.2849
8E				557.2798
8F				543.2641
8G				527.2692
8H	F ₃ C-			532.2895
8I				542.2796

Ejemplo 9



Se disuelve la amina de partida (2,0 g, 5,7 mmol) en $CHCl_3$ (57 ml; = solución de carga A ~ 0,1M). Se agregan 430 μ l de la solución de carga A (0,043 mmol) a una suspensión de 0,25 g (~ 0,22 mmol) de carbodiimida ligada a resina (preparada mediante reacción de resina Argopore-Cl con carbodiimida de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilo en DMF a 100°C) en DMF (2 ml) en cartucho SPE de polietileno. A esta mezcla se le agregó 0,12 ml de una solución 1M de ácido 5-metil-3-[2-clorofenil]isoxazol-4-carboxílico en DMF (0,12 mmol), HOBT (86 μ l de una solución 0,5M en DMF) y DMAP (25 μ l de una solución 0,05M en DMF). Esta mezcla se agita durante 14 horas, se filtra y se agregan 0,3 g de resina Amberlyst-15 (~ 1,5 mmol) al filtrado. Se agita durante 1 a 2 horas, se filtra y se lava la resina dos veces con cada uno de los siguientes solventes: THF, CH_2Cl_2 y CH_3OH , y luego se lava con THF y con CH_2Cl_2 . La resina se trata con NH_3 2M en CH_3OH (una vez durante 20 minutos, y una vez durante 5 minutos). Se combinan y concentran los filtrados bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. LCMS hallado $MH^+ = 570, 572$ (MW calculado 571), TLC $R_f = 0,45$ ($CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ (95/5/0,5)).

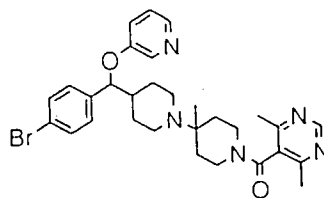
Usando un procedimiento similar se prepararon los compuestos siguientes



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

Ej.	R ²	Datos	TLC valores R _f
9A		LCMS: MH ⁺ = 538.1 R _t = 6.27 min	0.58
9B		MS m/e = 475.2, 477.2 (Electrospray)	
9C		LCMS: MH ⁺ = 606	0.57
9D		LCMS: MH ⁺ = 507.1 R _t = 6.39 min	0.49
9E		LCMS: MH ⁺ = 497.1 R _t = 6.32 min	0.48

Ejemplo 10



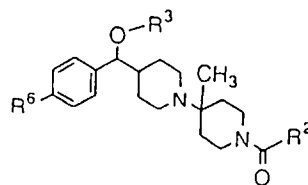
Etapa 1: A una solución del alcohol 33ab (406 mg; 0.87 mmol), 3-hidroxi-piridina (95,1 mg; 1 mmol) y PPh_3 (262 mg; 1 mmol) en THF anhidro (2 ml) a 0°C se le agregó azodicarboxilato de dietilo (160 ml; 1 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en 5% de NaHCO_3 acuoso, se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración de los solventes, se purificó el aceite resultante por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3 a 95:5) para proporcionar el compuesto deseado (290 mg; 61%), en forma de un aceite.

Etapa 2: La remoción del grupo protector Boc del producto de la etapa 1 (290 mg; 0.53 mmol) se prosiguió tal como en el Ejemplo 2 para obtener la amina deseada (210 mg; 89%), en forma de una espuma blanca.

Etapa 3: La amina de la etapa 2 (50 mg; 0.11 mmol) se acopló con ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico siguiendo las condiciones descritas en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (32 mg; 49%) en forma de un aceite incoloro:

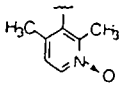
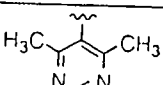
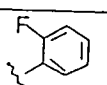
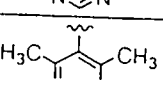
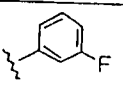
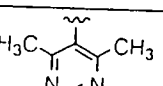
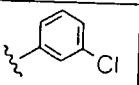
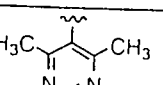
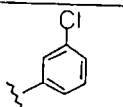
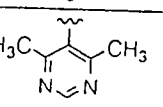
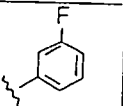
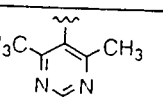
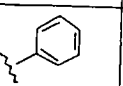
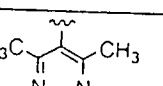
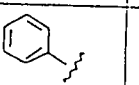
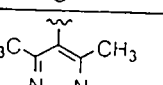
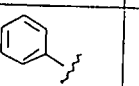
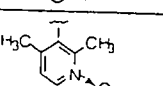
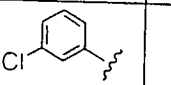
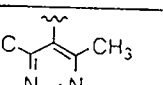
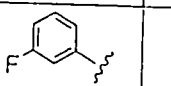
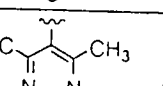
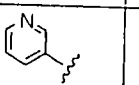
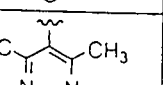
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95-7.10 (m, 2H), 4.75 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.42 y 2.44 (s, 3H), 1.85-2.15 (m, 3H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H). HRMS (MH^+) 578.2115.

Usando procedimientos similares, se prepararon los compuestos de la siguiente estructura



donde R³, R⁶ y R² son tal como se han definido en la tabla:

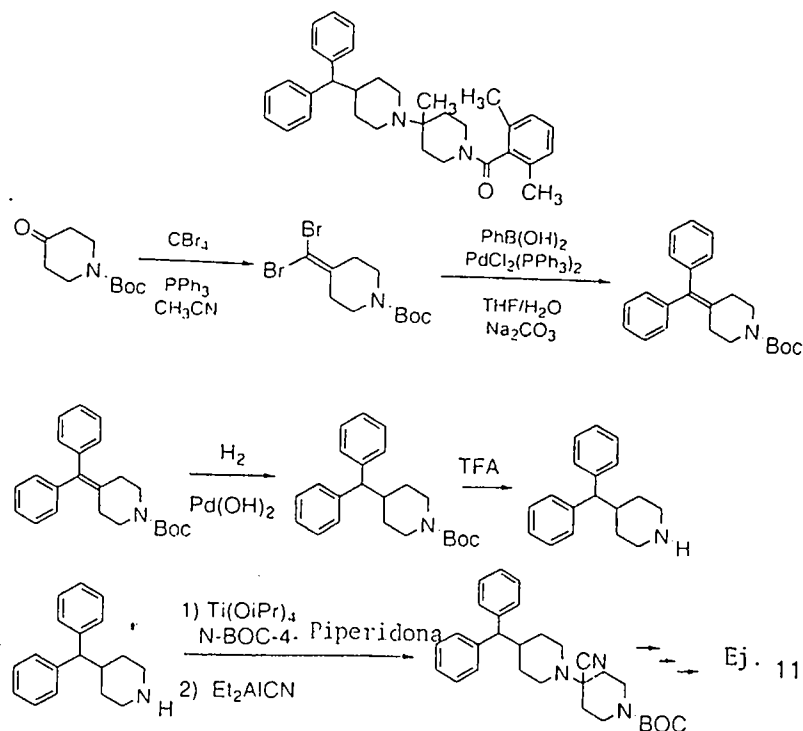
Ej.	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (M ⁺⁺) Hallado
10A	CH ₃ SO ₂ -			592.2848
10B	Br			577.2166
10C	Br			595.2078
10D	F			517.2992
10E	F			516.3031
10F	F			532.2981
10G	Br			595.2072
10H	Cl			567.2308

10I	F ₃ C-			582.2955
10J	CH ₃ SO ₂ -			577.2853
10K	CH ₃ SO ₂ -			595.2764
10L	F ₃ CO-			601.2817
10M	F ₃ CO-			617.2514
10N	CH ₃ SO ₂ -			611.2460
10O	CH ₃ SO ₂ -			595.2749
10P	F ₃ C-			597.2951
10Q	F ₃ CO-			583.2905
10R	F ₃ CO-			598.2903
10S	F ₃ C-			601.2556
10T	F ₃ C-			585.2559
10U	F ₃ CO-			584.2860

Datos Adicionales para los compuestos del Ejemplo 10:

Ej.	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3))
10C	8.95 (s, 1H), 7.46 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 6.70-6.72 (m, 2H), 4.69 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.47 y 2.50 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 1.65-1.90 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 5H), 0.93 (s, 3H)
10F	8.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 3H), 6.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.43 (br s, 3H), 2.24 (br s, 3H), 1.65-2.20 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)
10H	8.95 (s, 1H), 7.32 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 4.77 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.47 y 2.49 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 1.65-1.90 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 5H), 0.93 (s, 3H)
10K	8.81 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 3H), 2.35 (br s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.87 (s, 3H)
10L	8.33 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 4.8$ and 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.47 and 2.48 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.25 y 2.26 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)

Ejemplo 11



1) N-Boc-4-piperidona (10 g, 50 mmol) y PPh_3 (53 g, 200 mmol) se recogieron en CH_3CN (100 ml). La solución se enfrió a 0°C y se agregó CBr_4 (33 g, 100 mmol) a la solución a 0°C . La solución se agitó a 0°C durante 15 minutos y a 25°C durante 2 horas. Se agregó Et_2O (200 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de un tapón de SiO_2 . La concentración proporcionó un sólido de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (9/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) proporcionó 10 g (56%) del producto de di-bromo en forma de un sólido blanco.

2) Una solución del producto de la etapa 1 (1 g, 2.8 mmol), PhB(OH)_2 (1.2 g, 9.9 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (197 mg, 0.28 mmol) y Na_2CO_3 (897 mg, 8.5 mmol) se recogieron en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1, 20 ml), y se agitó a 65°C bajo N_2 durante 24 horas. La solución se dividió entre EtOAc y H_2O , la capa acuosa se extrajo con EtOAc y

las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración proporcionó un aceite de color castaño oscuro. La purificación a través de cromatografía evaporativa (9/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) proporcionó 941 mg (96%) del producto deseado en forma de un sólido blanco, p.f. = 152-153°C.

3) Una solución del producto de la etapa 2 (500 mg, 1,4 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (100 mg, 20% en peso de Pd (base seca), 50% en peso de H_2O) se recogieron en CH_3OH (20 ml) y se agitaron en un aparato Parr bajo H_2 (50 psi) durante 15 horas. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 501 mg (99%) de la difenilmetil piperidina en forma de un aceite incoloro.

4) Se agregó TFA (1,4 ml) a una solución del producto de la etapa 3 (500 mg, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). La solución se agitó a 25°C durante 23 horas. La solución se concentró y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener 349 mg (99%) de la amina libre en forma de un aceite de color amarillo, p.f. (HCl) = se descompone por arriba de 220-230°C. HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}$ (MH^+): 252,1752, Hallado: 252,1751.

5) Una solución del producto de la etapa 4 (349 mg, 1,4 mmol), N-Boc-4-piperidona 280 mg, 1,4 mmol), y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,42 ml, 1,4 mmol) se recogieron en CH_2Cl_2 (15 ml) bajo N_2 . Después de agitar a 25°C durante 17 horas, se agregó Et_2AlCN (2,8 mmol, 2,8 ml de 1,0 M en tolueno) y la solución se agitó durante 18 horas adicionales a 25°C. La solución se apagó con NaHCO_3 saturado, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y

las capas combinadas de EtOAc se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y la concentración, proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía de capa preparativa (3/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) proporcionó 430 mg (67%) del producto deseado en forma de un aceite.

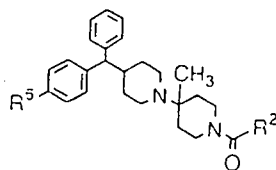
6) Una solución del producto de la etapa 5 (430 mg, 0,94 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0°C bajo N_2 . CH_3MgBr (1,6 ml de 3,0 M en Et_2O , 4,7 mmol) se agregó a 0°C y la solución se agitó a 25°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado, se diluyó con CH_2Cl_2 y con NaOH 1 N (capa acuosa verificada con papel pH, pH = 8-10). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para obtener un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (3/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) dio 275 mg (65%) del producto en forma de un aceite amarillo.

7) Se agregó TFA (0,60 ml) a una solución del producto de la etapa 6 (275 mg, 0,61 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) y la solución se agitó a 25°C durante 18 horas. La solución se concentró y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para obtener 209 mg (99%) de la amina en forma de un aceite de color amarillo. HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2$ (MH^+): 349.2644, Hallado: 349.2638.

8) Una solución del producto de la etapa 7 (50 mg, 0,14 mmol), ácido 2,6-dimetilbenzoico (63 mg, 0,42 mmol), EDCI (54 mg, 0,28 mmol), HOBT (38 mg, 0,28 mmol), e $i\text{Pr}_2\text{Net}$ (0,10 ml) se recogieron en CH_2Cl_2 (3 ml). La solución se agitó a 25°C durante 18 horas, y luego se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH

1N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía de capa delgada preparativa (3/1 hexanos/EtOAc SiO_2) dio 47 mg (70%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro, p.f. (sal de HCl) = 195-201°C HRMS calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}$ (MH^+), 481,3219. Hallado: 481,3225.

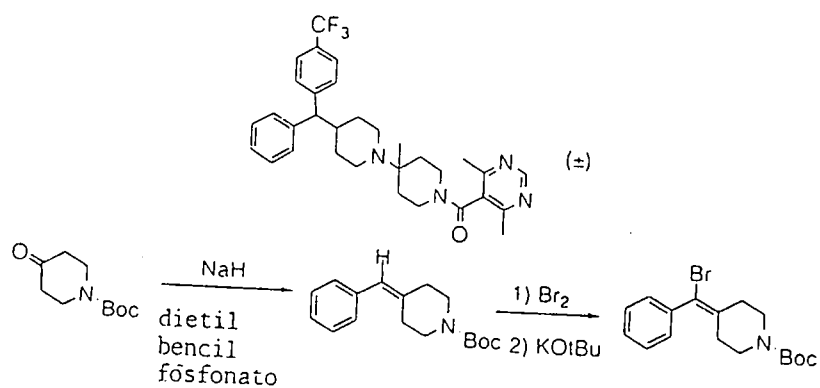
Usando procedimientos similares, se prepararon los compuestos de la siguiente estructura

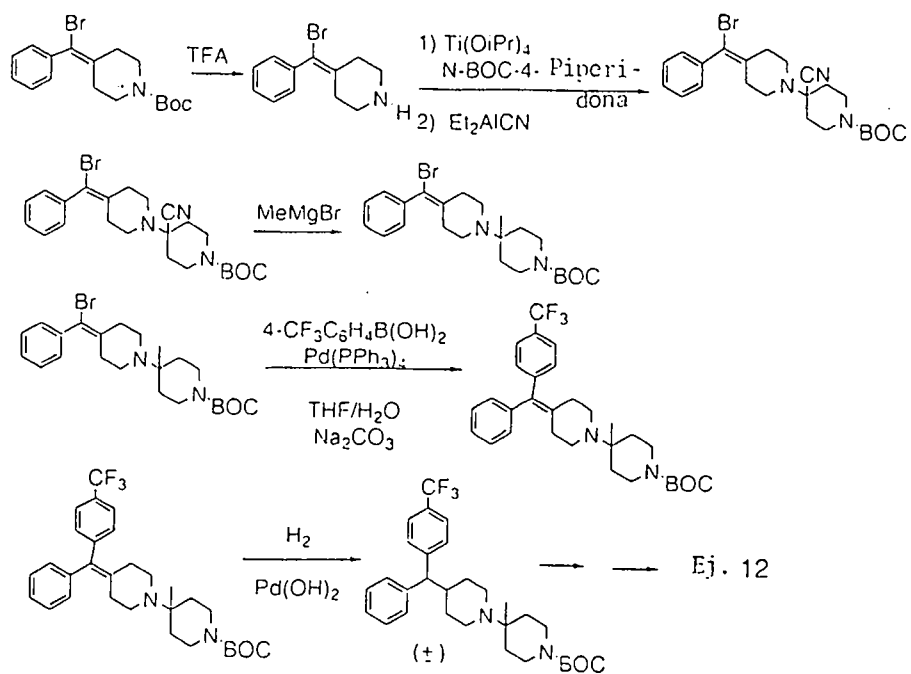


donde R⁶ y R² son tal como se definen en la Tabla:

Ej.	R ⁶	R ²	HRMS (M ⁺) Hallado	p.f. °C sal de HCl
11A	H		482.3156	201-207
11B	F ₃ CO-		565.3069	204-209
11C	H		482.3168	187-192
11D	F ₃ CO-		567.2957	175-181
11E	F ₃ CO-		582.2966	92-98
11F	F ₃ CO-		566.3020	175-181

Ejemplo 12





- 1) Se recogieron N-Boc-4-piperidona (10 g. 50 mmol) y bencilfosfonato de

diétilo (12.6 g, 55 mmol) en THF seco (50 ml) bajo N_2 . Se agregó NaH (2.4 g, 60 mmol, 60% en peso en dispersión en aceite) a la solución a 25°C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3.5 horas. La solución se dividió en EtOAc y NH_4Cl saturado, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (10/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) dio 9.85 g (72%) del compuesto deseado en forma de un sólido, p.f. = 63-65°C.

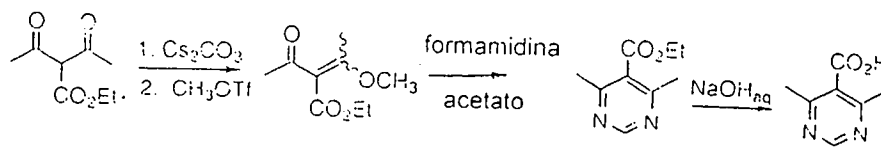
2) Se agregó bromo (1 ml, 20 mmol; disuelto en 10 ml de CH_2Cl_2) por goteo a una solución de CH_2Cl_2 (100 ml) del producto de la etapa 1 (5.0 g, 18 mmol) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 15 minutos, y luego se concentró bajo presión reducida. Se recogió el producto en ter-butanol/THF (4/1, 100 ml), y $KOtBu$ (4.1 g, 36 mmol) se agregó a la solución en porciones. La mezcla de color amarillo se agitó a 25°C durante 5 horas, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NH_4Cl saturado, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración dio un sólido de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (7/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) para dar 5.2 g (81%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo, p.f. = 80-83°C.

- 3) Se agregó TFA (5,9 ml) a una solución del producto de la etapa 2 (2,1 g, 5,9 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml). La solución se agitó a 25°C durante 5 horas, se concentró y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener 1,46 g (98%) de la amina en forma de un aceite de color naranja, p.f. (sal de HCl) = descomposición por arriba de 185 - 195°C . HRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}$ (MH^+): 254,0367, Hallado: 254,0374.
- 4) Una solución del producto de la etapa 3 (1,4 g, 5,6 mmol), N-Boc-4-piperidona (1,1 g, 5,6 mmol), y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1,7 ml, 5,6 mmol) se recogió en CH_2Cl_2 (30 ml) bajo N_2 . Después de agitar a 25°C durante 18 horas, se agregó Et_2ALCN (6,7 mmol, 6,7 ml, 1,0 M en tolueno) a la solución y la solución se agitó durante 18 horas adicionales a 25°C . La solución se apagó con NaHCO_3 , se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (3/1 hexanos/ EtOAc , SiO_2) proporcionó 2,0 g (78%) del producto deseado en forma de un sólido blancuzco.
- 5) Una solución del producto de la etapa 4 (2,0 g, 4,3 mmol) en THF (30 ml), se enfrió a 0°C bajo N_2 . Se agregó a la solución a 0°C CH_3MgBr (7,2 ml de 3,0 M en Et_2O , 21 mmol). La solución se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado y se diluyó con CH_2Cl_2 y NaOH 1N (se controló la capa acuosa con papel para pH, pH = 8-10). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO_4 . La filtración y concentración proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (3/1 hexanos/ EtOAc , SiO_2) proporcionó 1,56 g (82%) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

- 6) Una solución del producto de la etapa 5 (300 mg, 0,67 mmol), 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$ (380 mg, 2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 mg, 0,067 mmol), y Na_2CO_3 (210 mg, 2 mmol) se recogió entre THF/ H_2O (4/1, 15 ml) y se agitó a 65°C bajo N_2 durante 18 horas. La solución se dividió entre EtOAc y H_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración proporcionó un aceite de color marrón oscuro. La purificación a través de cromatografía preparativa (4/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) dio 229 mg (67%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro.
- 7) Una solución del producto de la etapa 6 (229 mg, 0,45 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (200 mg, 20% en peso de Pd (base seca), 50% en peso de H_2O) se recogieron en CH_3OH (35 ml) y se agitaron en un aparato Parr bajo H_2 (50 psi) durante 20 horas. La mezcla se filtró y concentró para obtener 232 mg (100%) del producto ($\pm$) en forma de una espuma incolora. HRMS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_3$ (MH^+): 517,3042, Hallado: 517,3050.
- 8) Se agregó TFA (0,45 ml) a una solución del producto de la etapa 7 (235 mg, 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). La solución se agitó a 25°C durante 24 horas, y luego se concentró y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener 146 mg (78%) de ($\pm$)-amina en forma de un aceite amarillo.
- 9) Una solución del producto de la etapa 8 (102 mg, 0,25 mmol), ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico (110 mg, 0,75 mmol), EDCI (96 mg, 0,50 mmol), HOBT (70 mg, 0,50 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,17 ml) se recogió en CH_2Cl_2 (3 ml). La solución se agitó a 25°C durante 18 horas, luego se diluyó con CH_2Cl_2 , y se lavó con NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para obtener un

aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía de capa delgada preparativa (1/1 acetona/hexano SiO_2) proporcionó 121 mg (88%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro, p.f.: (sal de HCl) = 186-191°C, HRMS calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{OF}_3$ (MH^+): 551,2998, Hallado: 551,3012.

El ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico usado en la etapa 9 se preparó mediante el siguiente procedimiento:



Etapa 1: Se mezclaron conjuntamente diacetoacetato de etilo (93,4 g), Cs_2CO_3 (185 g) y CH_3CN (550 ml) usando un agitador mecánico en la parte superior. Se agregó CH_3CN (50 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo sulfonato de metiltrifluorometano (88,6 g) por goteo y después de la adición se extrajo el baño refrigerante. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró, y las sales se lavaron con Et_2O (2 X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se agregó Et_2O (300 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con Et_2O (2 X 100 ml), y los extractos Et_2O se combinaron y evaporaron hasta mitad de volumen. La solución se enfrió en un baño de hielo y se lavó una vez con NaOH 2N frío (0°C) (pH = 11). La capa Et_2O se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto deseado en forma de un líquido amarillo (64,7 g) con un rendimiento del 65%, que se usó directamente para la etapa siguiente.

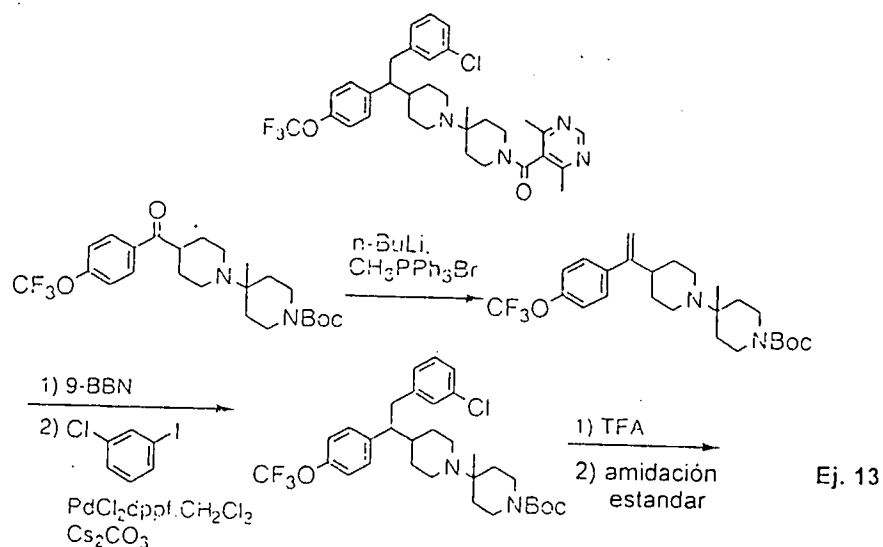
Etapa 2: El producto de la etapa 1 (64,2 g), etóxido de sodio en etanol (solución comercial; 21% en peso; 113 g) y acetato de formamidina (36,2 g) se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente. Después de reflujo durante 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado resultante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

Etapa 3: El producto de la etapa 2 (28,1 g), NaOH (6,72 g), agua (65 ml) y EtOH (130 ml) se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente y se calentaron a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y los materiales volátiles se extrajeron al vacío hasta que se obtuvo una pasta espesa. Se agregó agua (20 ml), la mezcla se enfrió a 0°C y se agregó por goteo HCl concentrado (14,3 ml) con agitación. Se recogió el precipitado blanco resultante por filtración, se lavó con agua helada (2 x 10 ml) y se secó al aire con succión durante 30 minutos. El sólido blanco resultante se trató con tolueno (2 x 20 ml), el solvente se extrajo al vacío a 50°C y luego se secó al vacío (1 mm Hg) durante 18 horas. Se aisló el producto deseado (14,9 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 63%, p.f.: $176-178^\circ\text{C}$. Análisis Elemental de $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: calculado C 55,26%, H 5,30%, N 18,42%; Hallado: C 55,13%, H 5,44%, N 18,18%.

Se aisló una segunda cosecha de producto mediante evaporación del filtrado acuoso (desde arriba) hasta sequedad, y mediante adición de agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se

enfrió en un baño de hielo y el precipitado formado se recogió por filtración. El sólido resultante se lavó con agua helada (2 x 5 ml) y se secó de la manera descripta más arriba para proveer el producto (4,68 g) en forma de un sólido de color crema para proporcionar un rendimiento combinado del 83%.

Ejemplo 13



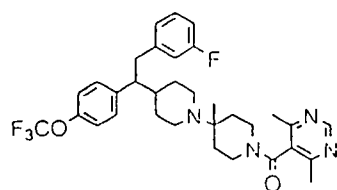
Etapas 1: A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,89 g; 4,80 mmol) en THF anhidro (15 ml) a -40°C se le agregó $n\text{-BuLi}$ 2,5 N en hexanos (2,12 ml; 5,3 mmol) a través de una jeringa. La reacción se dejó calentar a 0°C , se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, y se agregó una solución del producto del Ejemplo 6, etapa B-2 (2,24 g; 4,8 mmol). La solución se dejó luego calentar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en CH_2Cl_2 , y se lavó con NaHCO_3 saturada y luego con salmuera. El residuo obtenido después de la

concentración de la capa orgánica se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1) para obtener 0,56 g (25%) de un aceite.

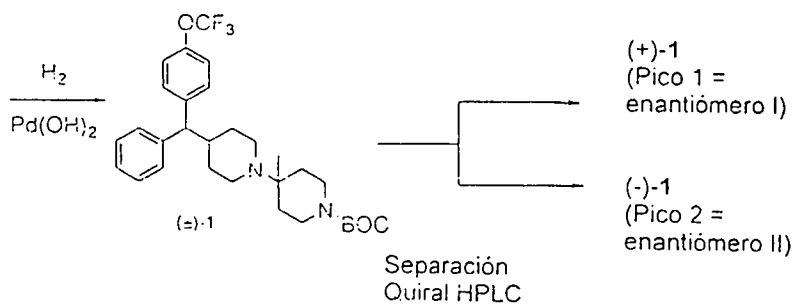
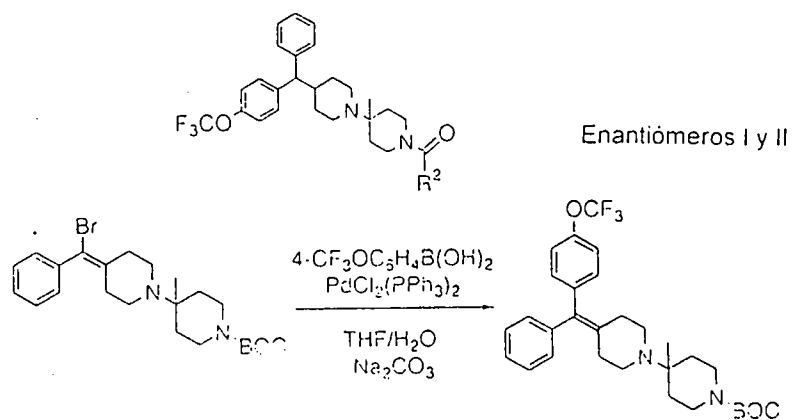
Etapa 2: Una solución del producto de la etapa 1 (0,56 g; 1,2 mmol) y 9-BBN 0,5 N en THF (3 ml; 1,5 mmol) se refluxó durante 2 horas bajo atmósfera inerte. Parte de esta solución (1,5 ml; 0,59 mmol del intermediario teórico) se agregó a una mezcla de 1-cloro-3-iodobenceno (88 μl ; 0,71 mmol), $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (19,8 mg), trifenilarsina (24,1 mg) y Cs_2CO_3 (250 mg) en DMF (0,40 ml) y agua (80 μl). La reacción se agitó durante 2 horas a 60°C y durante la noche a temperatura ambiente, se vertió en NaHCO_3 acuoso al 5% y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, (eluyendo con $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$, 8:2) para proveer 100 mg(29%) de un aceite.

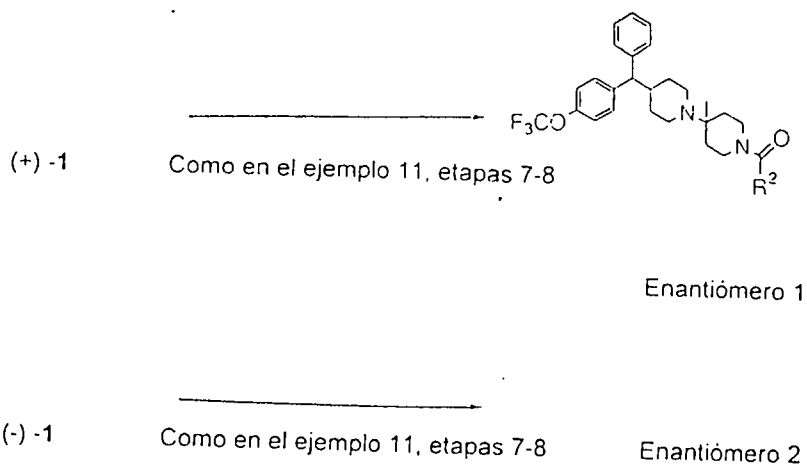
Etapa 3: El grupo protector Boc del producto de la etapa 2 (100 mg; 0,17 mmol) se extrajo tal como en el Ejemplo 2 para obtener la amina deseada (70 mg; 86%). Esta amina (45 mg; 0,09 mmol) se acopló con ácido 4,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico siguiendo las condiciones descritas en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (32 mg). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,90-7,10 (m, 5H), 6,88 (br, s, 1H), 6,71 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,50-3,10 (m, 5H), 2,47 y 2,48 (s, 3H), 2,42 y 2,43 (s, 3H), 1,70-2,20 (m, 5H), 1,20-1,65 (m, 5H), 0,92 (s, 3H); HRMS (MH^+) 615,2722.

Usando un procedimiento similar se preparó también el compuesto siguiente:

13A HRMS (MH⁺) 599.3015

Ejemplo 14





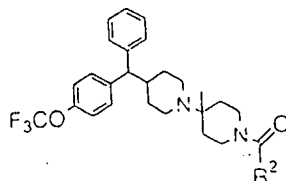
Para preparar el compuesto en el cual R^2 es 2,6-dimetilfenilo:

1) Una solución de producto de la etapa 5 en el ejemplo 12 (300 mg, 0,67 mmol), 4- $\text{CF}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$ (410 mg, 2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 mg, 0,067 mmol), y Na_2CO_3 (210 mg, 2 mmol) se recogieron en THF/ H_2O (4/1, 15 ml) y se agitaron a 65°C bajo N_2 durante 19 horas. La solución se dividió entre EtOAc y H_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración proporcionó un aceite de color castaño oscuro. La purificación a través de cromatografía evaporativa (4/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) proporcionó 356 mg (100%) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

2) Una solución del producto de la etapa 1 (340 mg, 0,64 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (300 mg, 20% en peso de Pd (peso seco), 50% en peso de H_2O) se recogieron en CH_3OH (35 ml) y se agitaron en un aparato Parr bajo H_2 (50 psi) durante 18 horas. La mezcla se filtró y se concentró para obtener 341 mg (100%) del producto ($\pm$)-1 en forma de una espuma incolora.

3) La amina ($\pm$) se resolvió a través de separación de HPLC quiral. Las condiciones fueron las siguientes: CHIRALCEL® OD™ (5 cm x 30 cm); Hexano/alcohol isopropílico/dietilamina 75/25/0,05) a 25°C; detección a 254 nm. Los tiempos de retención para el pico 1, (+)-enantiómero, y para el pico 2, (-)-enantiómero fueron 3,8 y 4,9 minutos, respectivamente [CHIRALCEL® OD™ (hexano/etanol/dietilamina 90/10/0,1) 25°C a 254 nm]. El pico 1 y el pico 2 fueron los picos de primera y segunda elución desde la columna, respectivamente. Los enantiómeros (I y II) fueron desprotegidos ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$), y la amina libre se acopló con el ácido 2,6-dimetilbenzoico usando las condiciones descritas en el ejemplo 11, etapas 7 y 9. Se obtuvieron las sales de clorhidrato recogiendo la base libre EtOAc y triturando con HCl 1N en Et_2O .

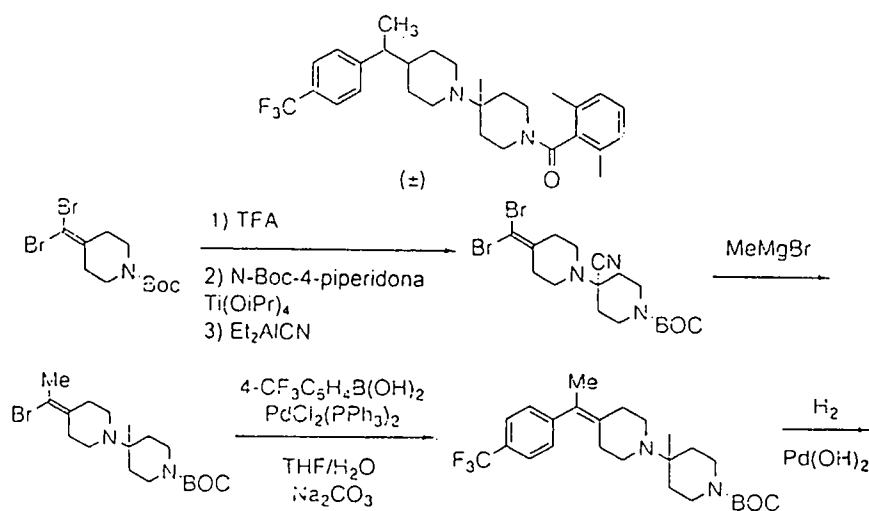
Los datos para los compuestos precedentes, 14A y 14B, y para los compuestos adicionales preparados de manera similar, se dan en la tabla siguiente. En cada caso, el enantiómero designado I deriva de (+)-1 y el enantiómero designado II deriva de (-)-1.

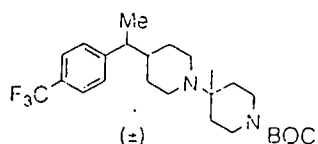


Ej.	Ar	Enantiómero	p.f. (HCl)	HRMS	
				calculado	Hallado
14A		I	185-190	565.3042	565.3050

14B		II	175-180	565.3042	565.3050
14C		I	166-174	567.2947	567.2951
14D		II	170-175	567.2947	567.2957
14E		I	195-201	582.2944	582.2944
14F		II	180-185	582.2944	582.2958
14G		II	214-218	581.2991	581.2984
14H		II	145-151	658.3257	658.3251
14I		II	193-198	615.3010	615.3016
14J		II	195-200	651.3522	651.3526

Ejemplo 15





1) TFA

2) EDC, HOBT
ácido 2,6-dimetilbenzoico

Ej. 15

1) La dibromo-olefina (3,55 g, 10 mmol) y TFA (10 ml) se recogieron en CH_2Cl_2 y se agitaron a 25°C durante 20 horas. La solución se concentró. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó 2,4 g (94%) de la piperidina libre en forma de un aceite incoloro. La piperidina libre (2,41 g, 9,45 mmol) se trató secuencialmente con (a) N-Boc-4-piperidona/ $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, y (b) Et_2AlCN , para obtener la ciano-amina tal como se describió en la Etapa 5 del ejemplo 11.

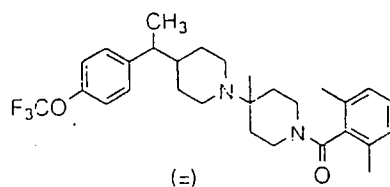
2) El producto de la Etapa 1 y MeMgBr (16 ml, 3,0 M en Et_2O) se recogieron en THF (30 ml) y se agitaron a 25°C durante 19 horas. La solución se apagó con NaOH 1N y EtOAc . La mezcla se filtró (Celite). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc , se lavaron las capas combinadas de EtOAc con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó un aceite amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (6/1 hexanos/ EtOAc , SiO_2) proporcionó 2,54 g (69% de la piperidina libre) del bromuro de vinilo en forma de un sólido. p.f. (base libre) $85-90^\circ\text{C}$. HRMS $(\text{MH})^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$, 387,1647; Hallado, 387,1638.

3) El producto de la Etapa 2 (200 mg, 0,52 mmol), 4-CF₃C₆H₄B(OH)₂ (344 mg, 18 mmol), PdCl₂ (PPh₃)₂ (36 mg, 0,052 mmol), y Na₂CO₃ (165 mg, 1,56 mmol) se recogieron en THF/H₂O (4/1, 10 ml) y se calentaron a 75°C (baño de aceite) durante 21 horas. La solución se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavaron las capas combinadas de EtOAc con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (3/1 a 1/1 hexanos/EtOAc, SiO₂) dio 210 mg (89%) de la olefina fenilo substituida en forma de un aceite. HRMS (MH⁺) calculado para C₂₅H₃₆O₂N₂F₃, 453,2729; Hallado, 453,2728.

4) El producto de la Etapa 3 se hidrogenó tal como se describió en la Etapa 3 del Ejemplo 11. El producto reducido se desprotegió y acoplo a ácido 2,6-dimetilbenzoico tal como se describió en el Ejemplo 11, etapas 7-8, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (37 mg, 55%), p.f. (sal de HCl) 130-140°C.

HRMS (MH⁺) calculado para C₂₉H₃₈ON₂F₃, 487,2936; Hallado, 487,2928.

Usando un procedimiento similar, se preparó el compuesto siguiente:



p.f. (sal de HCl) 135-145°C. HRMS (MH⁺) calculado para C₂₉H₃₈O₂N₂F₃, 503,2885; Hallado, 503,2896.

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

Ensayo de Adhesión de Membrana CCR5

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

Ensayo de Entrada de HIV-1:

Los viriones informantes de HIV-1 defectuosos de réplica fueron generados mediante cotransfección de un plásmido que codifica la cepa NL4-3 de HIV-1 (que ha sido modificada por mutación del gel de envoltura y por introducción de un plásmido informante de luciferasa) junto con un plásmido que codifica uno de varios genes de envoltura de HIV-1 descritos por Connor et al, *Virology*, 206 (1995), p. 935-944. Después de la transfección de los dos plásmidos mediante precipitación con fosfato de calcio, se cosecharon los sobrenadantes virales a los tres días y se determinó el título viral funcional. Estas cargas se usaron luego para infectar células U87 que expresan establemente el CD4 y el receptor de quemoquina CCR5 que ha sido preincubado con o sin el compuesto de ensayo.

Las infecciones se llevaron a cabo durante dos horas a 37° C, y las células se lavaron y el medio fue reemplazado con medio fresco que contenía el compuesto. Las células fueron incubadas durante tres días, se lisaron y se determinó la actividad de luciferasa. Los resultados se informan como la concentración del compuesto requerida para inhibir el 50% de la actividad de luciferasa en los cultivos de control.

Ensayo de Réplica de HIV-1:

Este ensayo usa células mononucleares de sangre periférica primaria o línea de células estables U87-CCR5 para determinar el efecto de los compuestos anti-CCR5 para bloquear la infección de las cepas de HIV-1 primarias. Los linfocitos primarios se purifican a partir de dadores sanos normales y son estimulados in vitro PHA y con IL-2 tres días antes de la infección. Usando un formato de placas de 96 receptáculos, las células fueron pretratadas con droga durante 1 hora a 37° C y fueron infectadas subsiguientemente con aislados de HIV-1 M-trópicos. Después de la infección, las células se lavaron para eliminar el inoculo residual y se cultivaron en presencia del compuesto durante 4 días. Se cosecharon los sobrenadantes de cultivo y se midió la replicación viral por determinación de la concentración viral de antígeno p24.

Ensayo de Flujo de Calcio:

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

Ensayo de Adhesión GTP γ S:

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

Ensayo de Quemotaxis:

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

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

(psoriasis); Journal of Allergy & Clinical Immunology, 100 (6, Pt 2) (1997), p. S52-5 (asma); y Journal of Immunology, 159 (6) (1997), p. 2962-72 (alergias).

En el ensayo para determinar la inhibición de la adhesión de RANTES, los compuestos de la invención tienen un rango de actividad de desde un K_i de 0,1 a 2.000 nM, y los compuestos preferidos tienen un rango de actividad de desde 0,1 a 1.000 nM, más preferiblemente de 0,1 a 500 nM, y aún más preferiblemente de 0,1 a 100 nM. Los resultados para los compuestos preferidos y representativos de las fórmulas I y II en el ensayo para determinar la inhibición de la adhesión de RANTES se dan en la tabla siguiente. En la tabla, "Ejemplo No." representa "Número de Ejemplo" y "nM" representa "nanomolar."

Ej. No.	K_i (nM) Inhibición de la adhesión de RANTES
1B	14
1J	1
2	9,6
2G	1,8
2S	17,9
2JJ	0,58
4B	0,5
4C	0,5
5L	7,9
5N	1,7
5O	0,4
5Z	0,3
5AB	0,1
6V	0,8
7U	62,5
9D	588

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden ser también liberables por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o reservorio que son convencionales en la técnica para estos propósitos.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

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

La cantidad de compuesto activo en una dosis de preparación unitaria puede variar o puede ajustarse a desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 250 mg, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 55 mg hasta aproximadamente 200 mg de acuerdo con la aplicación particular.

La dosis real del compuesto CCR5 empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente de la gravedad del estado que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular está dentro de la experiencia del experto en la materia. Por razones de conveniencia la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos CCR5 de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos estarán reguladas de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando

factores tales como la edad, la condición y el peso del paciente así como también la gravedad de los síntomas que se tratan. Un régimen de dosis diario recomendado típico para administración oral puede estar comprendido entre aproximadamente 100 mg/día hasta aproximadamente 300 mg/día, preferiblemente 150 mg/día hasta 250 mg/día, más preferiblemente aproximadamente 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

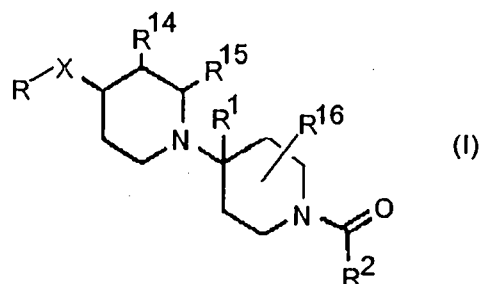
Las dosis y regímenes de dosificación de los NRTIs, NNRTIs, PIs y otros agentes usados en combinación con los antagonistas CCR5 serán determinados por el médico de cabecera teniendo en cuenta las dosis y regímenes de dosificación aprobados en los insertos del paquete o establecidos en los protocolos, teniendo en cuenta la edad, el sexo y el estado del paciente y la gravedad de la enfermedad tratada.

El objetivo de la terapia para HIV-1 de la presente invención es el de reducir la carga viral de HIV-1-ARN por debajo del límite detectable. El "límite detectable de HIV-1-ARN" en el contexto de la presente invención se refiere al hecho de que hay menos de aproximadamente 200 a menos de aproximadamente 50 copias de HIV-1-ARN por ml de plasma del paciente medido por metodología de PCR de transcriptasa inversa de multi-ciclo, cuantitativa. El HIV-1-ARN se mide preferiblemente en la presente invención mediante la metodología de Amplicor-1 Monitor 1.5 (obtenible en Roche Diagnostics) de Nuclisens HIV-1 QT-1.

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

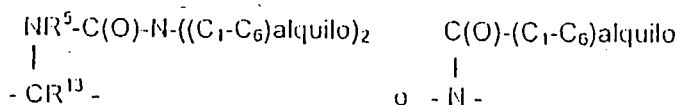
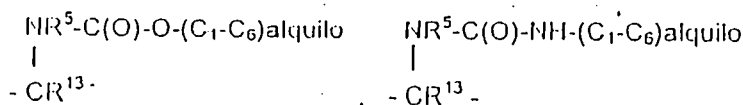
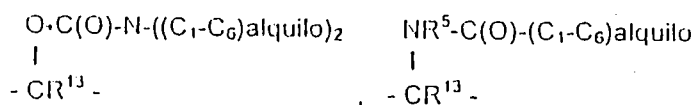
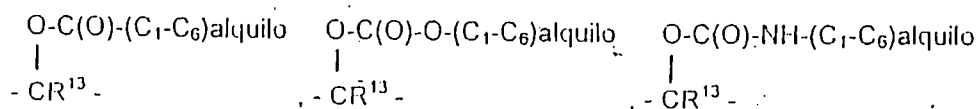
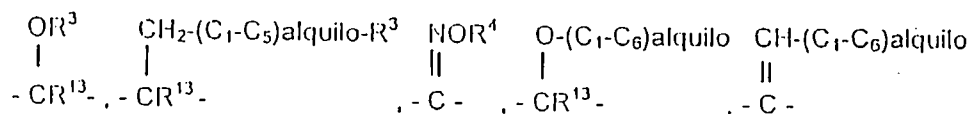
CAPITULO REIVINDICATORIO

1. Una presentación que comprende en recipientes separados, en un paquete único, composiciones farmacéuticas que se usan en combinación para tratar el virus de Inmunodeficiencia Humana, donde dicha presentación comprende en un recipiente, una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un antagonista CCR5, donde dicho antagonista CCR5 está representado por la fórmula estructural I:



o por una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es $-C(R^{13})_2-$, $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)\text{alquilo})-$,



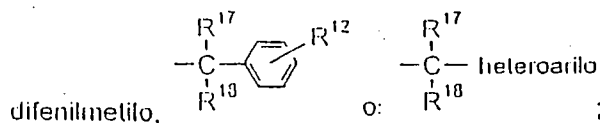
R es R⁶-fenilo, R⁶-piridilo, R⁶-tiofenilo o R⁶-naftilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆;

115

R² es R⁷-fenilo, R⁸-fenilo, R⁹-fenilo, R⁷-heteroarilo sustituido de 6 miembros, R⁸-heteroarilo sustituido de 6 miembros, R⁹-heteroarilo sustituido de 6 miembros, R⁷-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido, R⁸-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido, R⁹-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido,

R¹⁰, R¹¹-heteroarilo sustituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo;

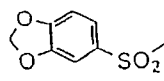


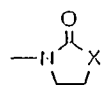
R³ es R⁶-fenilo, R⁶-heteroarilo o R⁶-naftilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, flúor-C₁-C₆ alquilo, ciclopropilmetilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂-O-(C₁-C₆)alquilo, -CH₂C(O)-O-(C₁-C₆)alquilo, -CH₂C(O)-NH₂, -CH₂C(O)-NH(C₁-C₆)alquilo o -CH₂C(O)-N((C₁-C₆)alquilo)₂;

R⁵ y R¹¹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)-alquilo;

R⁶ representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-fenilo, R¹⁴-bencilo,

CH₃C(=NOCH₃)-, CH₃C(=NOCH₂CH₃)-, , -NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH(C₁-C₆ alquilo), -NHCO(C₁-C₆ alquilo), -NHSO₂(C₁-C₆ alquilo),

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

R⁷ y R⁸ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, halógeno, -NR²⁰R²¹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acilo, y -OCF₃;

R⁹ es R⁷, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR²⁰, piridilo, N-óxido piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R²⁰)CONR²¹R²², -NHCONH(cloro-(C₁-C₆)alquilo), -NHCONH((C₃-C₁₀)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo), -NHCO(C₁-C₆)alquilo, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁-C₆)alquilo)₂, -NHSO₂(C₁-C₆)alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁-C₆)alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, -SR²³, -SOR²³, -SO₂R²³, -SO₂NH(C₁-C₆ alquilo), -OSO₂(C₁-C₆)alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxí(C₁-

C₆alquilo, -CON R²⁰R²¹, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-C₆)alquilo, -CO₂R²⁰, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂;

R¹⁰ es (C₁-C₆)alquilo, -NH₂ o R¹²-fenilo;

R¹² representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, -CF₃, -CO₂R²⁰, -CN, (C₁-C₆)alcoxi y halógeno;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo;

R¹⁷ y R¹⁸ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, o R¹⁷ y R¹⁸ conjuntamente son un grupo alquileo C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R¹⁹ es R⁶-fenilo, R⁶-heteroarilo, R⁶-naftilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, (C₃-C₁₀)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo;

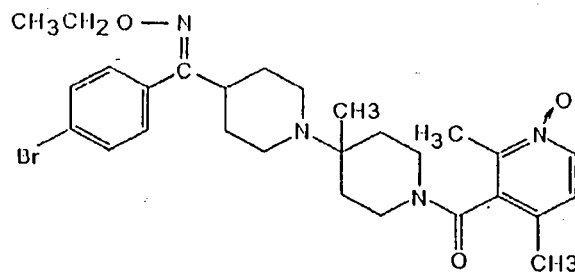
R²⁰, R²¹ y R²² están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

R²³ es alquilo C₁-C₆ o fenilo,

en un portador farmacéuticamente aceptable,

y en recipientes separados, una o más composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente antiviral u otro agente que es útil en el tratamiento del virus de Inmunodeficiencia Humana en un portador farmacéuticamente aceptable.

2. Una presentación que comprende en recipientes separados, en un paquete único, composiciones farmacéuticas que se usan en combinación para tratar el virus de Inmunodeficiencia Humana, donde dicha presentación comprende en un recipiente, una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula:



en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en un recipiente separado, uno o más composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un antiviral o de otro agente útil en el tratamiento del virus de la Inmunodeficiencia Humana, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Una presentación de la reivindicación 2, en donde uno o mas agentes antivirales son seleccionados entre el grupo conformado por inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos e inhibidores de proteasa, y en donde los otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la Inmunodeficiencia Humana son seleccionados entre el grupo conformado por hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto Yisum No. 11607.

4. Una presentación de la reivindicación 3, en donde los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, dipivoxilo de adefovir, lobucavir, BCH-10652, emtricitabina, beta-L-FD4, DAPD, (-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano y lodenosina; los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por nevirapina, delavirdina, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil) metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbonato, (1- (etoxi-metil) -5- (1-metiletil) -6- (fenilmetil) - (2,4(1H,3H) - pirimidinadiona) y (+)-calanolida A y B; y los inhibidores de proteasa son seleccionados entre el grupo conformado por saquinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lasinavir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 y AG-71549.

5. Una presentación de la reivindicación 4, en donde los agentes antivirales son seleccionados entre el grupo conformado por ritonavir, nelfinavir, emtricitabina, efavirenz y BMS-2322623.

118

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos Olarte
Apoderado

Oficio N° 10621

REFERENCIA	Radicación	00 31252 A
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	002

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 31252 A, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 6-42
- . Ejemplos: folios 42-113
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 114-117
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 04.05.99, bajo el número 09/305187

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 4 de la presente solicitud, se refiere a una presentación que comprende en recipientes separados, en un paquete único, composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista CCR5 de fórmula (I) y en recipientes separados, una o más composiciones farmacéuticas de un agente antiviral u otro agentes que es útil para el tratamiento del VIH

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/445

Claridad de la solicitud

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

119

Teniendo en cuenta lo anterior, el capítulo reivindicatorio no se encuentra sustentado por la descripción, debido a que en ésta se revela que *"el agente o agentes antivirales útiles en la terapia anti-VIH pueden usarse en combinación con un antagonista CCR5 de la presente invención...pueden combinarse...en una forma de dosificación única...pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separada..."*, por lo tanto no se habla ni se sugiere de la "presentación"(kit) que se pretende proteger, porque no se hace referencia a recipientes separados en un paquete único, únicamente se refiere a una composición farmacéutica que contiene todos los principios activos (que se protege en la solicitud 0031252) o a la terapia de combinación de los compuestos activos que, de acuerdo al art. 20d de la decisión 486, no es patentable.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 70 NOV. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1733	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--