

31254

31254



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

NOV
27

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

2000-31252

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO DERIVADOS DE PIPERDINA UTILES COMO
ANTAGONISTAS DE CCR5

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K³¹/445.

71. SOLICITANTE SCHERING CORPORATION.
Kentworth, Estado de New Jersey, Estados
DOMICILIO Unidos de America

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. MAYO 2, 2000

202037

24

31254

31254



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

NOV
27

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

2000-31252

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO DERIVADOS DE PIPERDINA UTILES COMO
ANTAGONISTAS DE CCR5

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K³¹/445.

71. SOLICITANTE SCHERING CORPORATION.
Kentworth, Estado de New Jersey, Estados
DOMICILIO Unidos de America

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. MAYO 2, 2000

202037

24

SOLICITUD DE

PATENTE



00 31252

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SCHERING CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

Estado de New Jersey

Dirección

Kenilworth

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

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.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

DERIVADOS DE PIPERIDINA UTILES COMO ANTAGONISTAS DE
CCR5.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Mayo 4, 1999

(31) No. Solicitud

09/305,187

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto	☒
 de la tasa respectiva	☒
 de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
 planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos	☐

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

FIRMA 
NOMBRE CARLOS R. OLARTE



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00331252 00000000

Folios: 252

Fecha (A/D): 2000-05-02 17:05:13

NIT : 800176089-2

Trasite : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 21,341
FECHA : MARZO 31 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	950432	18,995,000.00

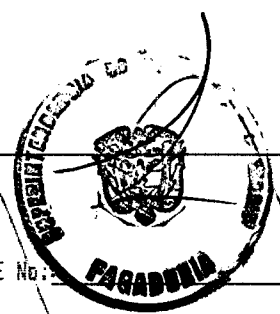
***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No:



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Coñmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4
4

Valencia

TRADUCCION OFICIAL No. 754/99 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de diciembre de 1999 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por SCHERING CORPORATION para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Marguerite Lacorte, Notario Público del Estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER NO SE TRADUCE POR ENCONTRARSE EN INGLES Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.



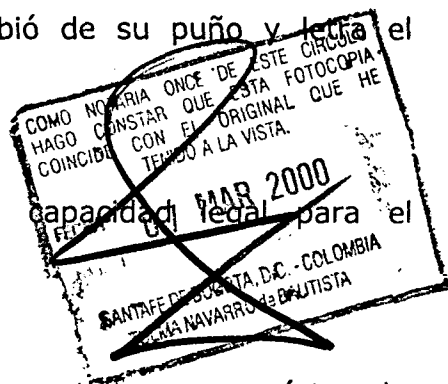
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 29 días del mes de septiembre de 1999, la suscrita Notario

DA FE

1. Que Carl W. Battle, mayor y domiciliado en 53 South Mountain Avenue, Maplewood, Nueva Jersey 07040 E.U.A., suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de



Funcionario Debidamente Autorizado de la persona jurídica SCHERING CORPORATION.

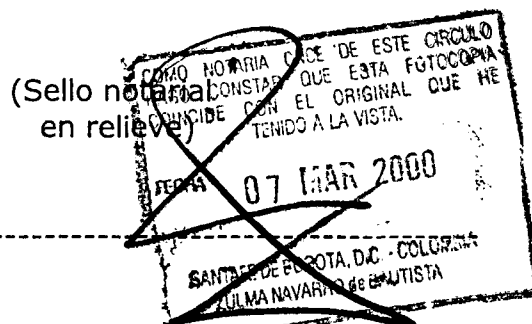
4. Que la persona jurídica SCHERING CORPORATION, con sede en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033-0530, E.U.A., está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificado de Constitución, según ha sido modificado, fechado el 4 de abril de 1996

Certificado de Constitución Actualizado, registrado el 16 de junio de 1997

(Fdo.) Marguerite La Corte

Marguerite La Corte
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 7 de octubre del 2003



EL SUSCRITO, TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, CERTIFICO POR EL PRESENTE QUE

MARGUERITE LA CORTE

la funcionaria cuyo nombre suscribe el certificado de reconocimiento, prueba o testimonio que acompaña el instrumento adjunto, era en el momento de tomar dicho

MARIA TERESA LARA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

reconocimiento, prueba o testimonio una NOTARIO PUBLICO, en y para el Estado de Nueva Jersey, debidamente comisionada y juramentada, y era, como tal, una funcionaria de dicho estado, debidamente autorizada por las leyes del mismo para tomar y certificarlo, así como para tomar y certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en dicho estado, y que a sus actos oficiales se da y se debe dar plena fe y crédito.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente y estampado mi sello oficial en Trenton, a los 15 días del mes de octubre de 1999.

(Fdo.) Roland M. Machold

TESORERO

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

No. 0021819-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:

Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Secretario de Estado del Estado de Nueva Jersey y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*

En testimonio de lo cual, yo, Strobe Talbott, Secretario de Estado Encargado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por el Oficial de



Autenticaciones Asistente del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los cuatro días del mes de noviembre de 1999.

(Firmado) Strobe Talbott
Secretario de Estado Encargado

(Firmado) Patrick O. Hatchett
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

*** Por el contenido del documento adjunto, el departamento no
asume responsabilidad**

Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINJUSTICIA

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 3365 de fecha 12 de noviembre de 1999 y legalización de la firma de la Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 426110 de fecha 10 de diciembre de 1999.

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



COMO MIRA QUE DE ESTE TULO
MISO CUALQUIER QUE ESTA TULOCOM
CUALQUIER QUE LA VISTA
MAR 2000
CUALQUIER QUE LA VISTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

341754
TERESA LARA
SIN FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DEC 13 AM 11:01

JEFF DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SCHERING CORPORATION

located in

2000 Galloping Hill Road

Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

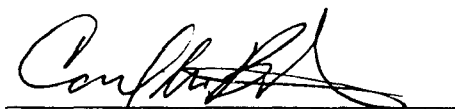
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Kenilworth, New Jersey, USA

On the 29th day of September

19 99


Carl W. Battle
Duly Authorized Officer

PODER

La abajo firmada.

SCHERING CORPORATION

domiciliada en

2000 Galloping Hill Road

Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS REINALDO OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

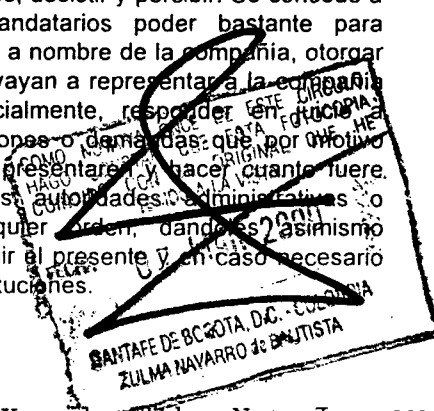
Solicitud de patente, fusiones, cambio de nombre, traspasos, solicitud y presentación de oposiciones, cambio de domicilio

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presenten, hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándose asimismo facultad para sustituir al presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Kenilworth, New Jersey, USA

A los 29 días del mes de septiembre

1999.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 29th day of September

A los dias del mes de

1999, the undersigned Notary

de 19, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

That Carl W. Battle

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor y domiciliado en

53 South Mountain Avenue
Maplewood, New Jersey 07040, U.S.A.
set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

That the grantor has executed the foregoing document as

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

Duly Authorized Officer

of the juridical person

de la persona jurídica

SCHERING CORPORATION

That the juridical person

4. Que la persona jurídica

SCHERING CORPORATION

has its home office in

con sede en

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

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legitima.

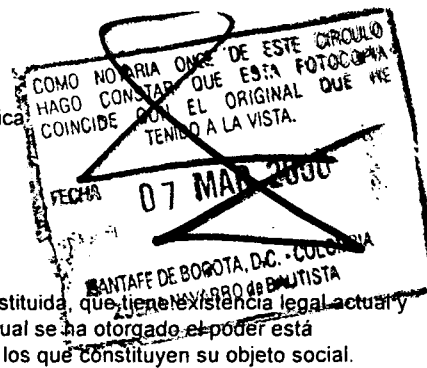
That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificate of Incorporation, as amended, dated April 4, 1996
Certificate of Restated Incorporation, filed June 16, 1997

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

El Notario Público



10
R



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 3365

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Patrick O. Hatthet,
quien el día Diciembre 4 de 1999
desempeñaba las funciones de Of. de Asst. Depto. de Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Podar

Dado en Washington, D.C. a los doce (12)
Diciembre mil novecientos noventa y nueve (1999).

Pagado Impuesto de Timbre	<u>7=</u>
Pagado Derecho Consular	<u>15=</u>
Total	<u>22=</u>

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

[Signature]
CONSUELO SANCHEZ DURAN
Consul

COMO NÚMERO DEL CÍRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.

NOV 22 1999
CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Consentido
426110

Reman
CUNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE EMPERA
LAS ELACIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DEC 10 A 9:22

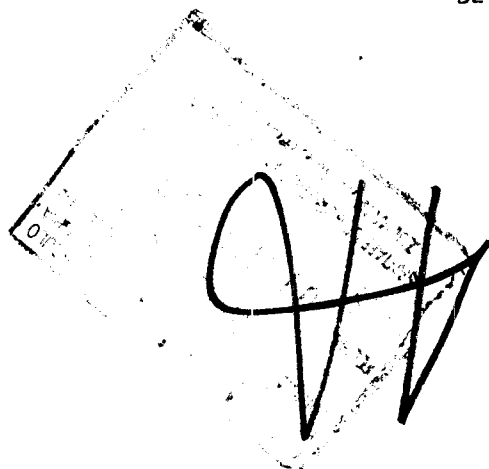
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
CANCELE DE PROSTADIC



Maria Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

154/99



United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State(s) of New Jersey, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fourth day of November, 1999.

By Strobe Talbott Acting Secretary of State
By Rmk J. [Signature] Assistant Authentication Officer
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22USC 2651a; 5 USC
301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

***For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility**

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

12
12
I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT

MARGUERITE LA CORTE

THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON, THIS
15TH DAY OF OCTOBER
A.D. 1999.



Roland M Machold
Roland M Machold
TREASURER



PA 219874



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

March 14, 2000

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 09/305,187

FILING DATE: May 04, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

H. Phillips
H. PHILLIPS
Certifying Officer

05/04/99

Please type a plus sign (+) inside this box → ☒

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

PTO/SB/05 (4/98)
Approved for use through 09/30/2000. OMB 0651-0032
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
A collection of information unless it displays a valid OMB control number.

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

(Only for new nonprovisional applications under 37 C.F.R. § 1.53(h))

Attorney Docket No. IN01031
First Inventor or Application Identifier Bahige M. Baroudy
Title Piperidine Derivatives Useful As CCR5 Antagonists
Express Mail Label No. EL226883799US

APPLICATION ELEMENTS

See MPEP chapter 600 concerning utility patent application contents.

- ☒ * Fee Transmittal Form (e.g., PTO/SB/17)
(Submit an original and a duplicate for fee processing)
- ☒ Specification [Total Pages 89]
(preferred arrangement set forth below)
 - Descriptive title of the invention
 - Cross References to Related Applications
 - Statement Regarding Fed sponsored R & D
 - Reference to Microfiche Appendix
 - Background of the invention
 - Brief Summary of the invention
 - Brief Description of the Drawings (if filed)
 - Detailed Description
 - Claim(s)
 - Abstract of the Disclosure
- ☐ Drawing(s) (35 U.S.C. 113) [Total Sheets]
- Oath or Declaration [Total Pages 4]
 - ☒ Newly executed (original or copy)
 - ☐ Copy from a prior application (37 C.F.R. § 1.63(d))
(for continuation/divisional with Box 16 completed)
 - ☐ DELETION OF INVENTOR(S)
Signed statement attached deleting inventor(s) named in the prior application, see 37 C.F.R. §§ 1.63(d)(2) and 1.33(b).

* NOTE FOR ITEMS 1 & 12: IN ORDER TO BE ENTITLED TO PAY SMALL ENTITY FEES, A SMALL ENTITY STATEMENT IS REQUIRED (37 C.F.R. § 1.27), EXCEPT IF ONE FILED IN A PRIOR APPLICATION IS RELIED UPON (37 C.F.R. § 1.28).

ADDRESS TO: Assistant Commissioner for Patents
Box Patent Application
Washington, DC 20231

- ☐ Microfiche Computer Program (Appendix)
- Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission (if applicable, all necessary)
 - ☐ Computer Readable Copy
 - ☐ Paper Copy (identical to computer copy)
 - ☐ Statement verifying identity of above copies

ACCOMPANYING APPLICATION PARTS

- ☐ Assignment Papers (cover sheet & document(s))
- ☐ 37 C.F.R. § 3.73(b) Statement (when there is an assignee) ☒ Power of Attorney
- ☐ English Translation Document (if applicable)
- ☐ Information Disclosure Statement (IDS)/PTO-1449 ☐ Copies of IDS Citations
- ☐ Preliminary Amendment
- ☒ Return Receipt Postcard (MPEP 503)
(Should be specifically itemized)
- ☐ * Small Entity Statement(s) ☐ Statement filed in prior application, Status still proper and desired (PTO/SB-09-12)
- ☐ Certified Copy of Priority Document(s) (if foreign priority is claimed)
- ☐ Other:

16. If a CONTINUING APPLICATION, check appropriate box, and supply the requisite information below and in a preliminary amendment

☐ Continuation ☐ Divisional ☐ Continuation-in-part (CIP) of prior application No: /
Prior application information. Examiner Group / Art Unit.

For CONTINUATION or DIVISIONAL APPS only: The entire disclosure of the prior application, from which an oath or declaration is supplied under Box 4b, is considered a part of the disclosure of the accompanying continuation or divisional application and is hereby incorporated by reference. The incorporation can only be relied upon when a portion has been inadvertently omitted from the submitted application parts.

17. CORRESPONDENCE ADDRESS

☐ Customer Number or Bar Code Label (Insert Customer No. or Attach bar code label here) or ☒ Correspondence address below

Name Anita W. Magatti
Address Patent Dept. K-6-1, 1990 Schering-Plough Corporation
2000 Galloping Hill Road
City Kenilworth State New Jersey Zip Code 07033-0530
Country USA Telephone 908-298-5067 Fax (908) 298-5388

Name (Print/Type) Anita W. Magatti Registration No. (Attorney/Agent) 29.825
Signature Date 5/4/99

Burden Hour Statement: This form is estimated to take 0.2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO Assistant Commissioner for Patents, Box Patent Application, Washington, DC 20231

5

10 PIPERIDINE DERIVATIVES USEFUL AS CCR5 ANTAGONISTSBACKGROUND

5 The present invention relates to piperidine derivatives useful as
selective CCR5 antagonists, pharmaceutical compositions containing the
15 compounds, and methods of treatment using the compounds. The
invention also relates to the use of a combination of a CCR5 antagonist of
this invention and an antiviral or other agent useful in the treatment of
Human Immunodeficiency Virus (HIV)

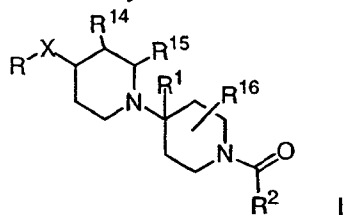
20 The global health crisis caused by HIV, the causative agent of
Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), is unquestioned, and
while recent advances in drug therapies have been successful in slowing
the progression of AIDS, there is still a need to find a safer, more efficient,
less expensive way to control the virus.

25 It has been reported that the CCR5 gene plays a role in resistance
to HIV infection. HIV infection begins by attachment of the virus to a target
cell membrane through interaction with the cellular receptor CD4 and a
secondary chemokine co-receptor molecule, and proceeds by replication
and dissemination of infected cells through the blood and other tissue.
There are various chemokine receptors, but for macrophage-tropic HIV,
30 believed to be the key pathogenic strain that replicates *in vivo* in the early
stages of infection, the principal chemokine receptor required for the entry
of HIV into the cell is CCR5. Therefore, interfering with the interaction
between the viral receptor CCR5 and HIV can block HIV entry into the cell.
The present invention relates to small molecules which are CCR5
35 antagonists.

Related piperidine derivatives which are muscarinic antagonists
useful in the treatment of cognitive disorders such as Alzheimer's disease
are disclosed in WO96/26196, WO98/05292, WO98/01425 and
WO98/06697.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the treatment of HIV comprising administering to a human in need of such treatment an effective amount of a CCR5 antagonist represented by the structural formula I:

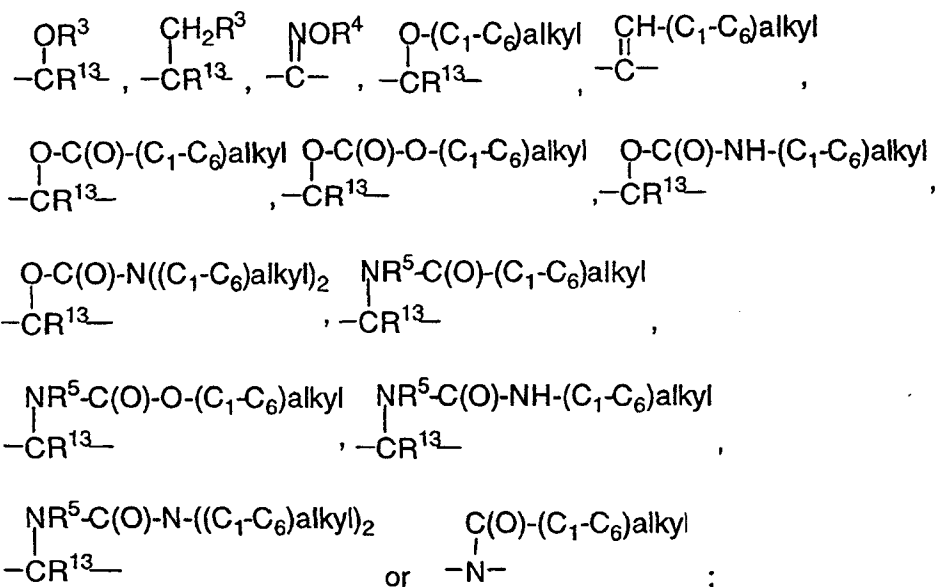


5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

X is $-C(R^{13})_2-$, $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)alkyl)-$,

10



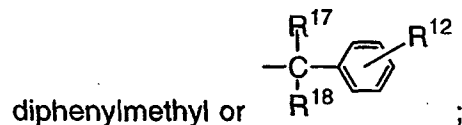
15

R and R¹⁹ are independently selected from the group consisting of R⁶-phenyl, R⁶-pyridyl, R⁶-thiophenyl and R⁶-naphthyl;

20

R¹ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or C₂-C₆ alkenyl;

R² is R⁷, R⁸, R⁹-phenyl; R⁷, R⁸, R⁹-substituted 6-membered heteroaryl; R⁷, R⁸, R⁹-substituted 6-membered heteroaryl N-oxide; R¹⁰, R¹¹-substituted 5-membered heteroaryl; naphthyl; fluorenyl;



25

R³ is R¹²-phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl or thiazolyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, fluoro-C₁-C₆ alkyl, cyclopropylmethyl, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2-O-(C_1-C_6)alkyl$, $-CH_2C(O)-O-(C_1-C_6)alkyl$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)-NH(C_1-C_6)alkyl$ or $-CH_2C(O)-N((C_1-C_6)alkyl)_2$;

R⁵ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl;

R⁶ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -CF₃, CF₃O- and CH₃SO₂-;

5 R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)-alkyl, halogen, -NH₂, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acyl, and -OCF₃;

R⁹ is hydrogen or R⁷;

R¹⁰ is (C₁-C₆)-alkyl, -NH₂ or R¹²-phenyl;

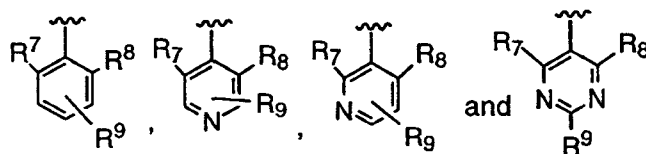
10 R¹² is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl and halogen;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl; and

15 R¹⁷ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆-alkyl, or R¹⁷ and R¹⁸ together are a C₂-C₅-alkylene group and with the carbon to which they are attached form a spiro ring of 3 to 6 carbon atoms.

20 Preferred are compounds of formula I wherein R is R⁶-phenyl, especially wherein R⁶ is a single substituent, and especially wherein the R⁶ substituent is in the 4-position. Also preferred are compounds of formula I wherein R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are each hydrogen or methyl, especially hydrogen. Also preferred are compounds of formula I wherein X is -CHOR³ or -C(=NOR⁴)-; a preferred definition for R³ is pyridyl, especially 2-pyridyl, and a preferred definition for R⁴ is (C₁-C₆)-alkyl, especially methyl, ethyl or isopropyl. For compounds of formula I, R¹ is preferably (C₁-C₆)-alkyl, especially methyl.

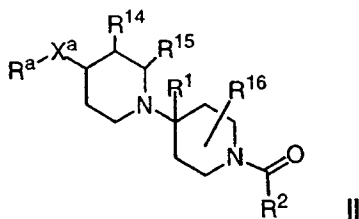
30 In compounds of formula I, R² is preferably R⁷, R⁸, R⁹-phenyl, R⁷, R⁸, R⁹-pyridyl or an N-oxide thereof, or R⁷, R⁸, R⁹-pyrimidyl. When R² is pyridyl, it is preferably 3- or 4-pyridyl, and when pyrimidyl, it is preferably 5-pyrimidyl. The R⁷ and R⁸ substituents are preferably attached to carbon ring members adjacent to the carbon joining the ring to the rest of the molecule and the R⁹ substituent can be attached to any of the remaining unsubstituted carbon ring members, for example as shown in the following structures:



35

Preferred R⁷ and R⁸ substituents are: (C₁-C₆)alkyl, especially methyl; halogen, especially chloro; and -NH₂. A preferred R⁹ substituent is hydrogen.

Also claimed are novel CCR5 antagonist compounds represented by the structural formula II



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

(1) X^a is -C(R¹³)₂-, -C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, -N((C₁-C₆)alkyl)-,

10 $\frac{OR^3}{-CR^{13}-}$, $\frac{CH_2R^3}{-CR^{13}-}$, $\frac{NOR^4}{-C-}$, $\frac{O-(C_1-C_6)alkyl}{-CR^{13}-}$, $\frac{CH-(C_1-C_6)alkyl}{-C-}$,

$\frac{O-C(O)-(C_1-C_6)alkyl}{-CR^{13}-}$, $\frac{O-C(O)-O-(C_1-C_6)alkyl}{-CR^{13}-}$, $\frac{O-C(O)-NH-(C_1-C_6)alkyl}{-CR^{13}-}$,

15 $\frac{O-C(O)-N((C_1-C_6)alkyl)_2}{-CR^{13}-}$, $\frac{NR^5-C(O)-(C_1-C_6)alkyl}{-CR^{13}-}$,

$\frac{NR^5-C(O)-O-(C_1-C_6)alkyl}{-CR^{13}-}$, $\frac{NR^5-C(O)-NH-(C_1-C_6)alkyl}{-CR^{13}-}$,

$\frac{NR^5-C(O)-N((C_1-C_6)alkyl)_2}{-CR^{13}-}$ or $\frac{C(O)-(C_1-C_6)alkyl}{-N-}$;

20 R^a is R^{6a}-phenyl, R^{6a}-pyridyl, R^{6a}-thiophenyl or R^{6a}-naphthyl;

R¹ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or C₂-C₆ alkenyl;

R² is R⁷, R⁸, R⁹-phenyl; R⁷, R⁸, R⁹-substituted 6-membered heteroaryl; R⁷, R⁸, R⁹-substituted 6-membered heteroaryl N-oxide; R¹⁰, R¹¹-substituted 5-membered heteroaryl; naphthyl; fluorenyl;

diphenylmethyl or ;

25 R³ is R¹⁰-phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl or thiazolyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, fluoro-C₁-C₆ alkyl, cyclopropylmethyl, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C(O)-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NH(C₁-C₆)alkyl or -CH₂C(O)-N((C₁-C₆)alkyl)₂;

19
2

R⁵ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl;

R^{6a} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -CF₃ and CF₃O-;

5 R⁶ is independently selected from the group consisting of R^{6a} and CH₃SO₂-;

R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)-alkyl, halogen, -NH₂, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acyl, and -OCF₃;

R⁹ is hydrogen or R⁷;

10 R¹⁰ is (C₁-C₆)-alkyl, -NH₂ or R¹²-phenyl;

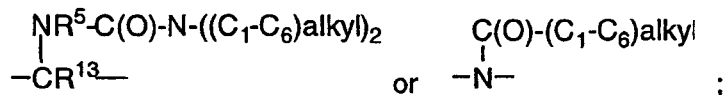
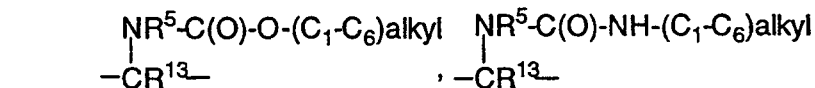
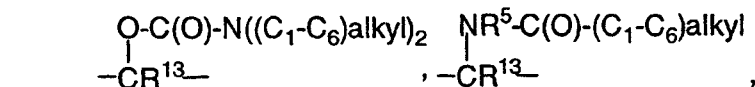
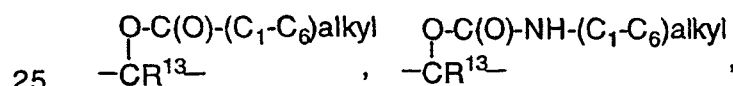
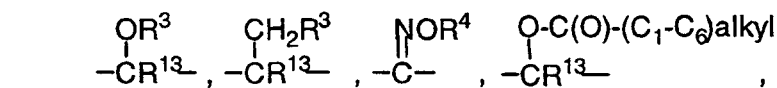
R¹² is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl and halogen;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl;

15 R¹⁷ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl, or R¹⁷ and R¹⁸ together are a C₂-C₅ alkylene group and with the carbon to which they are attached form a spiro ring of 3 to 6 carbon atoms; and

20 R¹⁹ is R⁶-phenyl, R⁶-pyridyl, R⁶-thiophenyl or R⁶-naphthyl; or (2):

X^a is -C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, -N((C₁-C₆)-alkyl)-,



R^a is R^{6b}-phenyl, R^{6b}-pyridyl, R^{6b}-thiophenyl or R^{6b}-naphthyl;

R^{4a} is fluoro-C₁-C₆ alkyl, cyclopropylmethyl, -OCH₂CH₂OH,

201353 201353

-OCH₂CH₂-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C(O)-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C(O)NH₂,
-CH₂C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl or -CH₂C(O)-N((C₁-C₆)alkyl)₂;

R^{6b} is CH₃SO₂-; and

R¹, R², R³, R⁵, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁹ are as defined in (1).

5

Preferred are compounds of formula II(1) wherein R^a is R^{6a}-phenyl, especially wherein R^{6a} is a single substituent, and especially wherein the R^{6a} substituent is in the 4-position. Also preferred are compounds of formula II(1) wherein X^a is -CHOR³ or -C(=NOR⁴)-; a preferred definition for R³ is pyridyl, especially 2-pyridyl, and a preferred definition for R⁴ is (C₁-C₆)alkyl, especially methyl, ethyl or isopropyl. For compounds of formula II(1), R¹ is preferably (C₁-C₆)alkyl, especially methyl. Also for compounds of formula II(1), R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are preferably hydrogen.

Preferred are compounds of formula II(2) wherein R^a is R^{6b}-phenyl, especially wherein R^{6b} is a single substituent, and especially wherein the R^{6b} substituent is in the 4-position. Also preferred are compounds of formula II(2) wherein X^a is -CHOR³ or -C(=NOR^{4a})-; a preferred definition for R³ is pyridyl, especially 2-pyridyl, and preferred definitions for R^{4a} are cyclopropylmethyl and trifluoroethyl. For compounds of formula II(2), R¹ is preferably (C₁-C₆)alkyl, especially methyl. Also for compounds of formula II(2), R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are preferably hydrogen.

In compounds of formula II(1) and (2), R² is preferably R⁷, R⁸, R⁹-phenyl; R⁷, R⁸, R⁹-pyridyl or an N-oxide thereof; or R⁷, R⁸, R⁹-pyrimidyl. When R² is pyridyl, it is preferably 3- or 4-pyridyl, and when pyrimidyl, it is preferably 5-pyrimidyl. The R⁷ and R⁸ substituents are preferably attached to carbon ring members adjacent to the carbon joining the ring to the rest of the molecule and the R⁹ substituent can be attached to any of the remaining unsubstituted carbon ring members as shown above for compounds of formula I. Preferred R⁷ and R⁸ substituents for compounds of formula II are: (C₁-C₆)alkyl, especially methyl; halogen, especially chloro; and -NH₂; a preferred R⁹ substituent is hydrogen.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition for treatment of HIV comprising an effective amount of a CCR5 antagonist of formula II in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

Yet another aspect of this invention is a method of treatment of HIV comprising administering to a human in need of such treatment an effective amount of a CCR5 antagonist compound of formula II.

20050223232323

20
H

21
H

Still another aspect of this invention is the use of a CCR5 antagonist of formula I or II of this invention in combination with one or more antiviral agents useful in the treatment of Human Immunodeficiency Virus for the treatment of AIDS. The CCR5 and antiviral components of the combination can be administered in a single dosage form or they can be administered separately; a kit comprising separate dosage forms of the actives is also contemplated.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, the following terms are used as defined below unless otherwise indicated.

Alkyl (including the alkyl portions of alkoxy, alkylamino and dialkylamino) represents straight and branched carbon chains and contains from one to six carbon atoms.

Alkenyl represents C₂-C₆ carbon chains having one or two unsaturated bonds, provided that two unsaturated bonds are not adjacent to each other.

Substituted phenyl means that the phenyl group can be substituted at any available position on the phenyl ring.

Acyl means a radical of a carboxylic acid having the formula alkyl-C(O)-, aryl-C(O)-, aralkyl-C(O)-, (C₃-C₇)cycloalkyl-C(O)-, (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl-C(O)-, and heteroaryl-C(O)-, wherein alkyl and heteroaryl are as defined herein; aryl is R¹²-phenyl or R¹²-naphthyl; and aralkyl is aryl-(C₁-C₆)alkyl, wherein aryl is as defined above.

Heteroaryl represents cyclic aromatic groups of 5 or 6 atoms or bicyclic groups of 11 to 12 atoms having one or two heteroatoms independently selected from O, S or N, said heteroatom(s) interrupting a carbocyclic ring structure and having a sufficient number of delocalized pi electrons to provide aromatic character. For 6-membered heteroaryl rings, carbon atoms can be substituted by R⁷, R⁸ or R⁹ groups. Nitrogen atoms can form an N-oxide. All regioisomers are contemplated, e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl. Typical 6-membered heteroaryl groups are pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl and the N-oxides thereof. For 5-membered heteroaryl rings, carbon atoms can be substituted by R¹⁰ or R¹¹ groups. Typical 5-membered heteroaryl rings are furyl, thienyl, pyrrolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl and isoxazolyl. 5-Membered rings having one heteroatom can be joined through the 2- or 3- position; 5-membered rings having two heteroatoms are preferably

joined through the 4-position. Bicyclic groups typically are benzo-fused ring systems derived from the heteroaryl groups named above, e.g. quinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, benzofuranyl, benzothienyl and indolyl.

- 5 Preferred points of substitution for 6-membered heteroaryl rings at R^2 are described above. When R^2 is a 5-membered heteroaryl group, the R^{10} and R^{11} substituents are preferably attached to carbon ring members adjacent to the carbon joining the ring to the rest of the molecule, and R^{11} is preferably alkyl; however, if a heteroatom is adjacent to the carbon
- 10 joining the ring to the rest of the molecule (i.e., as in 2-pyrrolyl), R^{10} is preferably attached to a carbon ring member adjacent to the carbon joining the ring to the rest of the molecule.

Halogen represents fluoro, chloro, bromo and iodo.

- Fluoro(C_1 - C_6)alkyl represents a straight or branched alkyl chain
- 15 substituted by 1 to 5 fluoro atoms, which can be attached to the same or different carbon atoms, e.g., $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, F_3CCH_2- and $-CF_2CF_3$.

- One or more, preferably one to four, antiviral agents useful in anti-HIV-1 therapy may be used in combination with a CCR5 antagonist of the present invention. The antiviral agent or agents may be combined with
- 20 the CCR5 antagonist in a single dosage form, or the CCR5 antagonist and the antiviral agent or agents may be administered simultaneously or sequentially as separate dosage forms. The antiviral agents contemplated for use in combination with the compounds of the present invention comprise nucleoside and nucleotide reverse transcriptase
- 25 inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors and other antiviral drugs listed below not falling within these classifications. In particular, the combinations known as HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) are contemplated for use in combination with the CCR5 antagonists of this invention.

- 30 The term "nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors" ("NRTI" s) as used herein means nucleosides and nucleotides and analogues thereof that inhibit the activity of HIV-1 reverse transcriptase, the enzyme which catalyzes the conversion of viral genomic HIV-1 RNA into proviral HIV-1 DNA.

- 35 Typical suitable NRTIs include zidovudine (AZT) available under the RETROVIR tradename from Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanosine (ddI) available under the VIDEX tradename from Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabine (ddC)

- available under the HIVID tradename from Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110; stavudine (d4T) available under the ZERIT trademark from Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; lamivudine (3TC) available under the EPIVIR tradename from Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89) disclosed in WO96/30025 and available under the ZIAGEN trademark from Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] available under the PREVON tradename from Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobucavir (BMS-180194), a nucleoside reverse transcriptase inhibitor disclosed in EP-0358154 and EP-0736533 and under development by Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543; BCH-10652, a reverse transcriptase inhibitor (in the form of a racemic mixture of BCH-10618 and BCH-10619) under development by Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7, Canada; emitricitabine [(-)-FTC] licensed from Emory University under Emory Univ. U.S. Patent No. 5,814,639 and under development by Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; beta-L-FD4 (also called beta-L-D4C and named beta-L-2', 3'-dideoxy-5-fluorocytidine) licensed by Yale University to Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511; DAPD, the purine nucleoside, (-)-beta-D-2,6,-diaminopurine dioxolane disclosed in EP 0656778 and licensed by Emory University and the University of Georgia to Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; and lodenosine (FddA), 9-(2,3-dideoxy-2-fluoro-b-D-threo-pentofuranosyl)adenine, an acid stable purine-based reverse transcriptase inhibitor discovered by the NIH and under development by U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA 19428.

The term "non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors" ("NNRTI"s) as used herein means non-nucleosides that inhibit the activity of HIV-1 reverse transcriptase.

- Typical suitable NNRTIs include nevirapine (BI-RG-587) available under the VIRAMUNE tradename from Boehringer Ingelheim, the manufacturer for Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; delaviradine (BHAP, U-90152) available under the RESCRIPTOR tradename from Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807; efavirenz (DMP-266) a benzoxazin-2-one disclosed in WO94/03440 and available under the SUSTIVA tradename from DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723; PNU-142721, a furopyridine-thiopyrimidine under development by Pharmacia and Upjohn, Bridgewater NJ 08807; AG-1549 (formerly Shionogi # S-1153); 5-(3,5-dichlorophenyl)-

5

10

20

25

30

35

(Shionogi #S-1153) and under development by Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020.

- Other antiviral agents include hydroxyurea, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafuside and Yisum Project No. 11607. Hydroxyurea (Droxia), a
- 5 ribonucleoside triphosphate reductase inhibitor, the enzyme involved in the activation of T-cells, was discovered at the NCI and is under development by Bristol-Myers Squibb; in preclinical studies, it was shown to have a synergistic effect on the activity of didanosine and has been studied with stavudine. IL-2 is disclosed in Ajinomoto EP-0142268 ,
- 10 Takeda EP-0176299, and Chiron U. S. Patent Nos. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585, and 4949314, and is available under the PROLEUKIN (aldesleukin) tradename from Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997 as a lyophilized powder for IV infusion or sc administration upon reconstitution and dilution with water; a dose of about
- 15 1 to about 20 million IU/day, sc is preferred; a dose of about 15 million IU/day, sc is more preferred. IL-12 is disclosed in WO96/25171 and is available from Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199 and American Home Products, Madison, NJ 07940; a dose of about 0.5 microgram/kg/day to about 10 microgram/kg/day, sc is preferred.
- 20 Pentafuside (DP-178, T-20) a 36-amino acid synthetic peptide, disclosed in U.S. Patent No. 5,464,933 licensed from Duke University to Trimeris which is developing pentafuside in collaboration with Duke University; pentafuside acts by inhibiting fusion of HIV-1 to target membranes. Pentafuside (3-100 mg /day) is given as a continuous sc infusion or
- 25 injection together with efavirenz and 2 PI's to HIV-1 positive patients refractory to a triple combination therapy; use of 100 mg/day is preferred. Yisum Project No. 11607, a synthetic protein based on the HIV -1 Vif protein, is under preclinical development by Yisum Research Development Co., Jerusalem 91042 , Israel. Ribavirin, 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide, is available from ICN
- 30 Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA; its manufacture and formulation are described in U.S. Patent No. 4,211,771.

The term "anti-HIV-1 therapy" as used herein means any anti-HIV-1 drug found useful for treating HIV-1 infections in man alone, or as part of

35 multidrug combination therapies, especially the HAART triple and quadruple combination therapies. Typical suitable known anti-HIV-1 therapies include, but are not limited to multidrug combination therapies such as (i) at least three anti-HIV-1 drugs selected from two NRTIs, one PI,

a second PI, and one NNRTI; and (ii) at least two anti-HIV-1 drugs selected from , NNRTIs and PIs. Typical suitable HAART - multidrug combination therapies include:

- (a) triple combination therapies such as two NRTIs and one PI ; or
5 (b) two NRTIs and one NNRTI ; and (c) quadruple combination therapies such as two NRTIs , one PI and a second PI or one NNRTI. In treatment of naive patients, it is preferred to start anti-HIV-1 treatment with the triple combination therapy; the use of two NRTIs and one PI is preferred unless there is intolerance to PIs. Drug compliance is essential. The CD4⁺ and
10 HIV-1-RNA plasma levels should be monitored every 3-6 months. Should viral load plateau, a fourth drug,e.g., one PI or one NNRTI could be added. See the table below wherein typical therapies are further described:

ANTI-HIV-1 MULTI DRUG COMBINATION THERAPIES

A. Triple Combination Therapies

- 15 1. Two NRTIs¹ + one PI²
2. Two NRTIs¹ + one NNRTI³

B. Quadruple Combination Therapies⁴

- 20 Two NRTIs + one PI + a second PI or one NNRTI

C. ALTERNATIVES:⁵

- Two NRTI¹
One NRTI⁵ + one PI²
Two PIs⁶ ± one NRTI⁷ or NNRTI³
25 One PI² + one NRTI⁷ + one NNRTI³

FOOTNOTES TO TABLE

1. One of the following: zidovudine + lamivudine; zidovudine + didanosine; stavudine + lamivudine; stavudine + didanosine;
30 zidovudine + zalcitabine
2. Indinavir, nelfinavir, ritonavir or saquinavir soft gel capsules.
3. Nevirapine or delavirdine.
4. See A-M. Vandamme et al Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9:187 at p 193-197 and Figures 1 + 2.
35 5. Alternative regimens are for patients unable to take a recommended regimen because of compliance problems or toxicity, and for those who fail or relapse on a recommended regimen. Double nucleoside combinations may lead to HIV-resistance and clinical failure in many patients.

6. Most data obtained with saquinavir and ritonavir (each 400 mg bid).
7. Zidovudine, stavudine or didanosine.

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

10 Certain compounds will be acidic in nature, e.g. those compounds which possess a carboxyl or phenolic hydroxyl group. These compounds may form pharmaceutically acceptable salts. Examples of such salts may include sodium, potassium, calcium, aluminum, gold and silver salts. Also contemplated are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

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

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

35 Compounds of the invention can be made by the procedures known in the art, for example by the procedures described in the following reaction schemes, by the methods described in the examples below, and

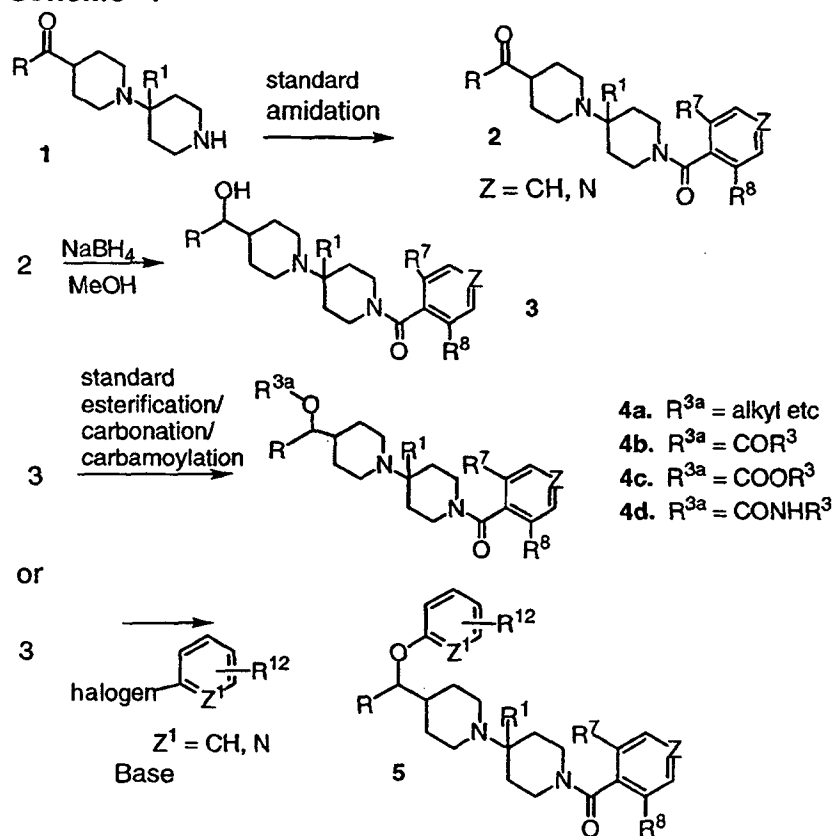
by using the methods described in WO96/26196, WO98/05292, WO98/10425 and WO98/06697.

The following solvents and reagents may be referred to herein by the abbreviations indicated: tetrahydrofuran (THF); ethanol (EtOH);

- 5 methanol (MeOH); acetic acid (HOAc or AcOH); ethyl acetate (EtOAc); N,N-dimethylformamide (DMF); trifluoroacetic acid (TFA); trifluoroacetic anhydride (TFAA); 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT); m-chloroperbenzoic acid (MCPBA); triethylamine (Et₃N); diethyl ether (Et₂O); tert-butoxy-carbonyl (BOC); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU); dimethyl-sulfoxide (DMSO); p-toluene sulfonic acid (p-TSA); potassium
- 10 bis(trimethylsilyl)-amide (KHMDA); 4-dimethylaminopyridine (DMAP); N,N,N-diisopropylethylamine (Dipea); and 1-(3-dimethyl-aminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (DEC). RT is room temperature.

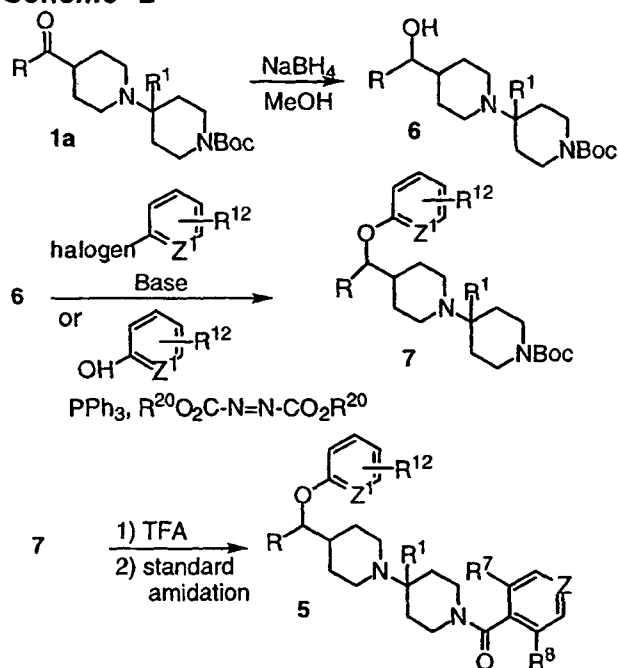
- Compounds of formula I and II wherein X is CHO(C=O)-(C₁-C₆)-alkyl, CHO(C=O)-(C₁-C₆)alkoxy, CHO(C=O)-NH-(C₁-C₆)alkyl ,
- 15 CHNR⁵(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, CHNR⁵(C=O)-(C₁-C₆)alkoxy, CHNR⁵(C=O)-NH-(C₁-C₆)alkyl or -CHOR³ (and wherein R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are hydrogen) are prepared according to Schemes 1-4:

Scheme 1



Compounds of formula 3, wherein R, R⁷ and R⁸ are as defined for formula 1, Z is CH or N, and R¹ is an alkyl group such as methyl were prepared as depicted in Scheme 1. Ketone 1, the synthesis of which was described in WO98/05292, was subjected to standard amidation with ArCOOH, EDCI or DEC, and HOBT, or ArCOCl, wherein Ar is R⁷, R⁸-substituted phenyl or pyridyl, followed by reduction with NaBH₄ to obtain 3. Derivatization of the free hydroxyl moiety with alkyl halides, acyl chlorides (R³COCl), alkyl chloroformates (ClCOOR³) and isocyanides (O=C=NR³) afforded ethers 4a, esters 4b, carbonates 4c, and carbamates 4d, respectively, wherein R³ is a lower alkyl group. The aryloxy compounds, 5, were obtained after condensation of the hydroxyl 3 with phenyl or pyridyl halides in the presence of a base.

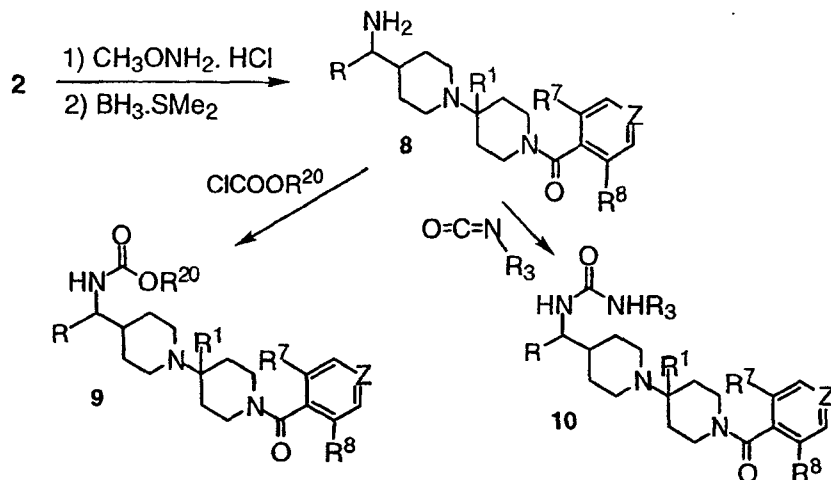
Scheme 2



Alternatively, compounds of formula 5 can be prepared by reduction of the N-Boc ketone 1a to the alcohol 6 first, followed by functionalization of the free hydroxyl group with a halogen-substituted aryl in the presence of a base as shown in Scheme 2, or by a hydroxy-substituted aryl or heteroaryl (wherein Z¹ is as defined in Scheme 1) in the presence of PPh₃ and an azodicarboxylate of the formula R¹⁹O₂C-N=N-CO₂R²⁰, wherein R²⁰ is C₁-C₆ lower alkyl. Removal of the Boc protecting group and conversion to the amide is performed as in Scheme 1. This route allows the introduction of various aryloxy and heteroaryloxy moieties

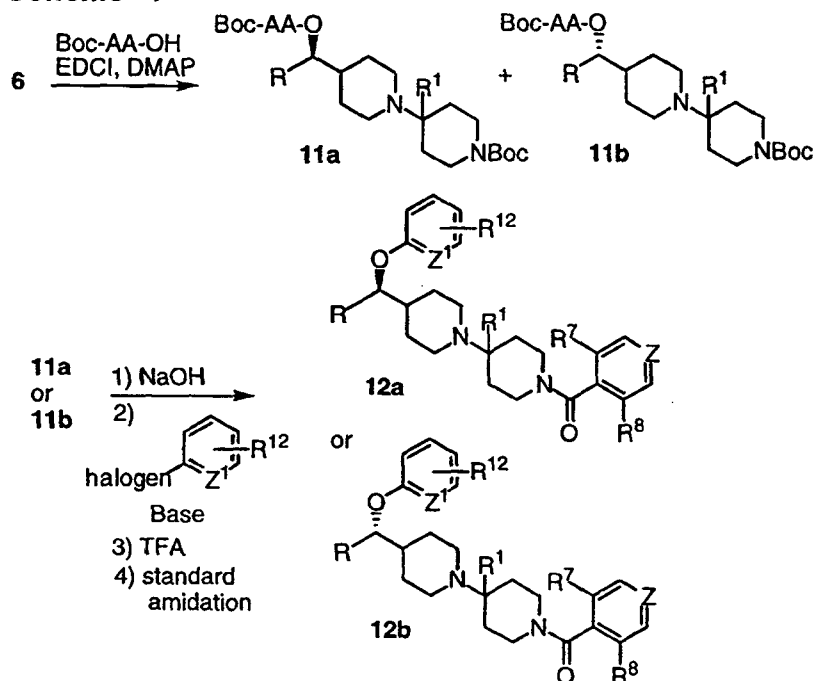
at R³ through the use of nucleophilic displacement or Mitsunobu-type reaction on intermediate 6.

Scheme 3



- 5 Compounds of formula 8, wherein R, R¹, R⁷, R⁸ and Z are as described in Scheme 1, were prepared by conversion of the ketone 2 to an oxime group with CH₃ONH₂·HCl, and reduction with BH₃·S(CH₃)₂ to provide amine 8. Derivatization of the free amine moiety with an alkyl chloroformate (ClCOOR²⁰, wherein R²⁰ is C₁-C₆ alkyl) or an isocyanide (O=C=N-R³) affords carbamate compounds 9 and urea compounds 10, respectively.

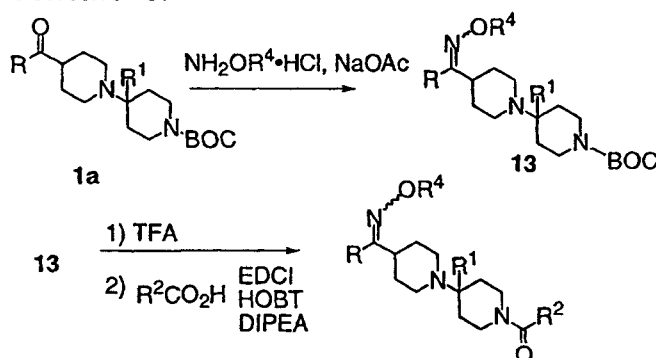
Scheme 4



Preparation of chiral analogs was performed through chemical resolution. The alcohol 6 was coupled with a chiral Boc-protected amino acid to obtain diastereoisomers 11a and 11b which were separated by chromatography. The chiral auxiliary was then removed with NaOH for each diastereoisomer and the same sequence of reactions described in Scheme 2 was carried out on each individual enantiomer to obtain compounds 12a and 12b.

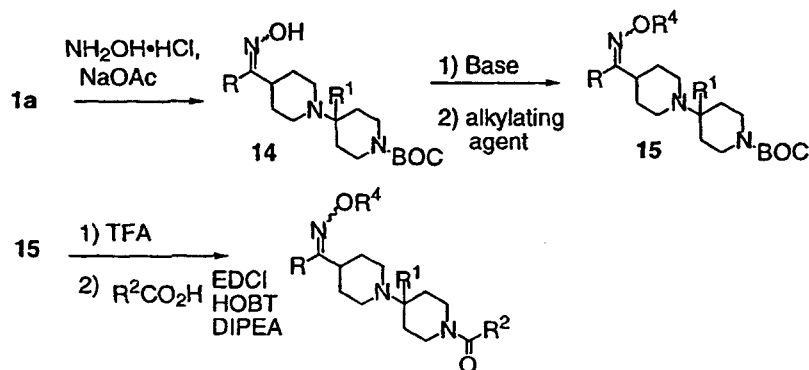
Oximes of formula I or II wherein X is C=NOR⁴ are prepared from the corresponding ketones from any of several methods known to those skilled in the art.

Scheme 5:



In Scheme 5, the ketone 1a, wherein R and R¹ are as defined for formula I and II, is dissolved in a solvent such as CH₃OH or ethanol and treated with an R⁴-substituted hydroxylamine such as O-methylhydroxylamine hydrochloride in the presence of a base such as sodium acetate. The resulting mixture of Z- and E-O-substituted oximes 13 can be separated or the mixture carried through and separated at the end. The BOC protecting group is removed by treatment with an acid such as aqueous HCl or trifluoroacetic acid, and the resulting amine is coupled to an acid under standard conditions to obtain a compound of formula I or II.

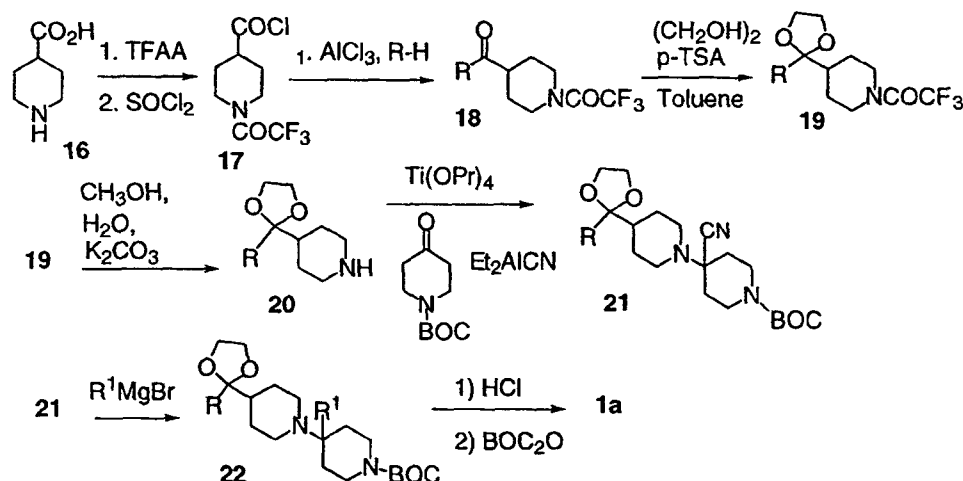
Scheme 6:



Alternatively, the ketone **1a** can be treated with $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ under similar conditions to yield, after separation, the E- and Z-oximes. Each oxime is then treated with a base such as potassium hexamethyldisilazide in a suitable solvent such as DMF followed by treatment with an alkylating agent, e.g., CH_3I , dimethylsulfate, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$, trifluoroethyl triflate or similar electrophiles, to yield the desired O-substituted oxime.

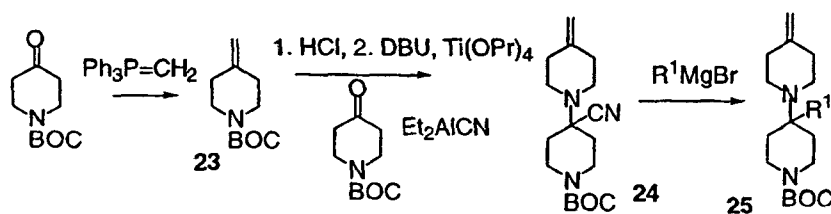
The ketone starting material of formula **1a** can be prepared by known methods as shown in Schemes 7 and 8.

Scheme 7:

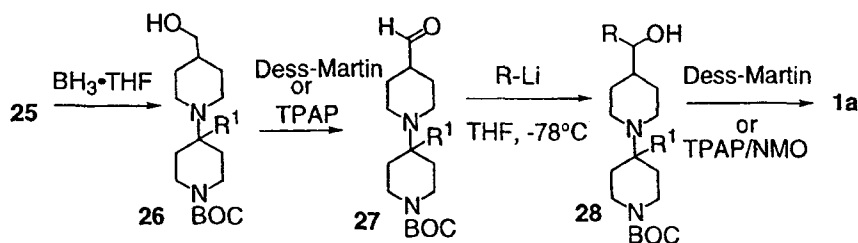


In Scheme 7, Friedel-Crafts condensation of N-trifluoroacetyl-isonipecotoyl chloride **17** and an aromatic group R-H in the presence of a suitable catalyst such as AlCl_3 and optionally in a solvent such as CH_2Cl_2 yields a ketone **18** which is converted to its ethylene ketal **19** under standard conditions. The N-trifluoroacetyl group is removed and the resulting free amine **20** is treated with N-BOC-piperidine-4-one in the presence of a dehydrating agent such as titanium isopropoxide followed by treatment with diethylaluminum cyanide to give an aminonitrile **21**. The aminonitrile is treated with a grignard reagent (R^1Mg -halide) such as CH_3MgBr or vinylmagnesium bromide to give the alkylated product **22**. The ketal is removed by treatment with aqueous acid followed by re-protection under standard conditions using BOC anhydride to give **1a**.

Scheme 8:



33
27

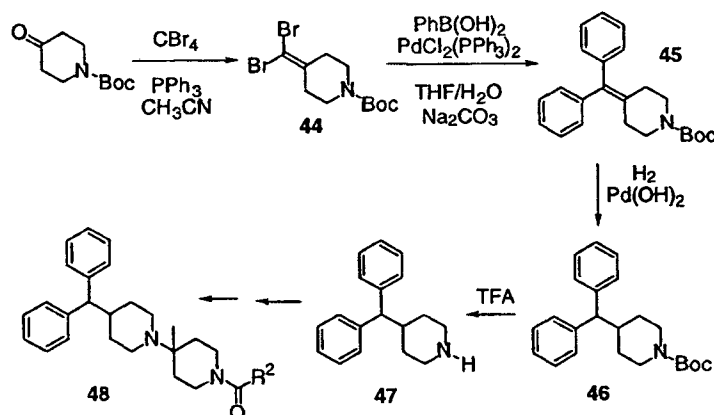


Alternatively, **23**, prepared via Wittig olefination of N-BOC-piperidone (Chen et al, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 30 (1996), 5233-5234), is transformed to intermediate **25** by analogy to the procedure described in

- 5 Scheme 7. **25** is converted to alcohol **26** by hydroboration/oxidation. Alcohol **26** is treated with a suitable oxidant such as a mixture tetrapropylammonium perruthenate (TPAP) and N-methylmorpholine N-oxide (NMO) to give aldehyde **27**. The aldehyde is treated with an aryllithium reagent in a suitable solvent such as ether or THF and the
- 10 resulting alcohol **28** is treated with an oxidizing agent such as Dess-Martin periodinane or TPAP/NMO to give the desired ketone.

- Compounds of formula I or II wherein X is -C(R¹³)(R¹⁹)-, wherein R and R¹⁹ are the same, or wherein R and R¹⁹ are different are prepared according to schemes 9 and 10, respectively. The schemes are
- 15 exemplified by processes wherein R and R¹⁹ are each phenyl and wherein R is phenyl and R¹⁹ is CF₃-phenyl, respectively, but the general procedures apply to other R and R¹⁹ groups.

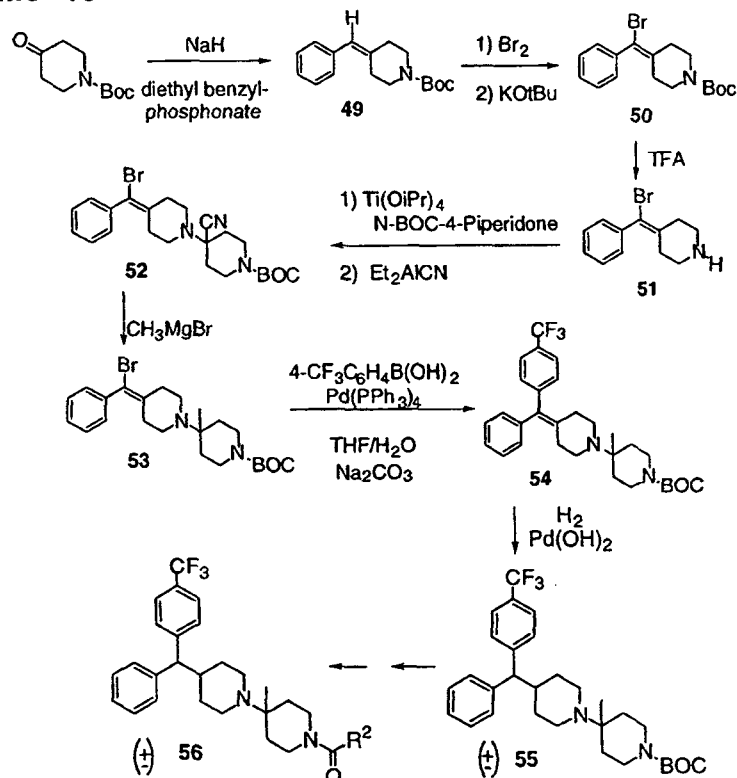
Scheme 9



- 20 N-BOC-4-piperidone is treated with CBr₄ to obtain the di-bromo compound of formula **44**, which is then treated with phenylboronic acid to obtain the BOC-protected diphenylmethylene-piperidine of formula **45**. The methylene bond is reduced using standard conditions to obtain the BOC-protected diphenylmethyl-piperidine of formula **46**, the BOC group is

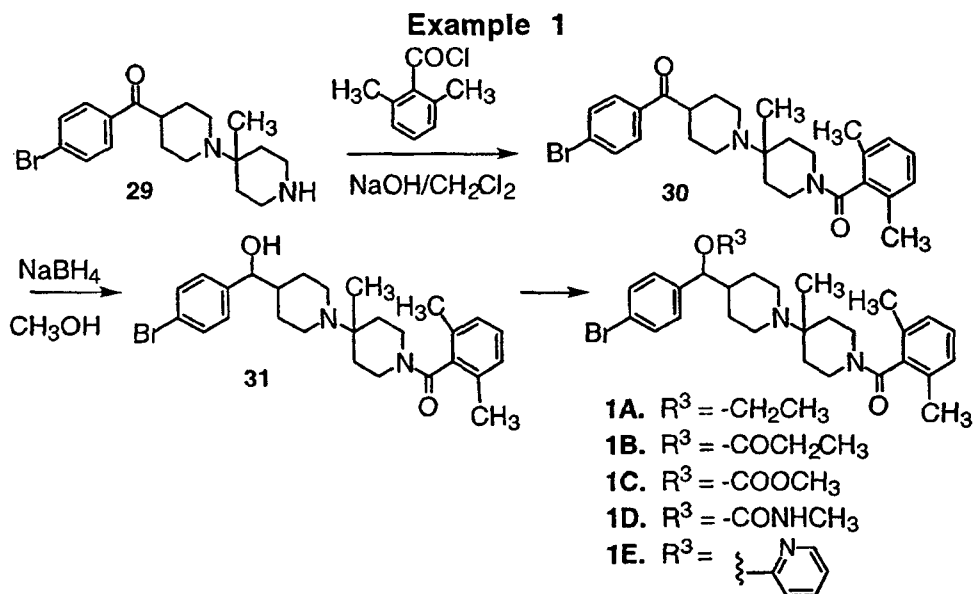
removed and the amine of formula 47 is treated as described for compounds 20-22 of Scheme 7, the BOC group is removed by treatment with TFA, and the resultant amine subjected to a standard amidation procedure, e.g., treatment with a reagent R^2COOH and coupling agents such as EDCI, HOBT and a base, to obtain the compounds of formula 48.

Scheme 10



N-BOC-4-piperidone is treated with a reagent such as diethyl benzylphosphonate to obtain the phenylmethylene-piperidine of formula 49, which is then brominated to obtain the bromophenylmethylene-piperidine of formula 50. The BOC protecting group is removed using standard conditions, e.g., treatment with TFA, to obtain amine 51, and the amine 51 is treated as described for compounds 20-22 of Scheme 7 to obtain the aminonitrile 52, then the protected amine 53. The amine 53 is treated with a reagent such as 4- CF_3 -phenylboronic acid to obtain compound 54 and the methylene bond is reduced using standard conditions to obtain racemic 55. The BOC group is removed by treatment with TFA, and the resultant amine subjected to a standard amidation procedure, e.g., treatment with a reagent R^2COOH and coupling agents such as EDCI, HOBT and a base, to obtain the racemic compounds of formula 56.

Compounds useful in this invention are exemplified by the following preparative examples, which should not be construed to limit the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures within the scope of the invention may be apparent to those skilled in the art.



A solution of free amine **29** (1.45 g, 3.97 mmol) and 2,6-dimethylbenzoyl chloride (840 mg, 5.0 mmol) in aqueous 1 N NaOH (20 ml) and CH₂Cl₂ (20 ml) was stirred overnight at RT. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄ and concentrated under high vacuum to provide **30** (1.97 g, 97%), as a slightly yellow foam.

To a solution of ketone **30** (550 mg, 1.11 mmol) in CH₃OH (6 ml) was added NaBH₄ (60 mg, 1.59 mmol) and the solution was stirred overnight at RT. The reaction mixture was then poured into 0.1 N NaOH, extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give **31** (543 mg, 98%), as a slightly yellow foam.

Example 1A:

To a solution of alcohol **31** (50 mg, 0.10 mmol) in anhydrous DMF (0.5 ml) was added NaH (6.0 mg, 0.25 mmol) followed by ethyl iodide (12 μ l, 0.15 mmol) and the reaction was stirred 4 h at 40 °C. The reaction mixture was poured into aqueous 0.1 N NaOH, extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄, and concentrated. Purification by preparative chromatography (eluting with CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1) yielded **1A** (31 mg, 59%) as a colorless oil: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 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.

Example 1B:

5 To a solution of alcohol **31** (50 mg, 0.10 mmol) and pyridine (16.2 μ l, 0.20 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added propionyl chloride (30 μ l, 0.30 mmol) and the solution was stirred overnight at RT. The reaction mixture was treated as for **1A** to give, after preparative chromatography (eluting with CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1), **1B** (44.7 mg, 81%) as
10 a colorless oil: ¹H -NMR (300 MHz, CDCl₃) 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.

15 **Example 1C:**

To a solution of alcohol **31** (29.4 mg, 0.059 mmol) and pyridine (9.5 μ l, 0.118 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added methylchloroformate (13.8 μ l, 0.18 mmol) and the solution was stirred overnight at RT. The reaction mixture was treated as for **1A** to give, after preparative
20 chromatography (eluting with CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1), **1C** (15 mg, 46%) as a colorless oil: ¹H -NMR (300 MHz, CDCl₃) 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
25 (m, 5H), 0.95 (s, 3H); HRMS (MH⁺) 557.2017.

Example 1D:

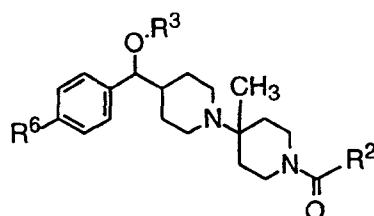
A solution of alcohol **31** (30 mg, 0.060 mmol), pyridine (9.7 μ l, 0.12 mmol) and methylisocyanate (40 μ l, 0.68 mmol) in anhydrous THF (0.3 ml) was stirred 5 h at 45 °C. The reaction mixture was treated as for **1A** to
30 give, after preparative chromatography (eluting with CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1), **1D** (25 mg, 75%) as a colorless oil: ¹H -NMR (300 MHz, CDCl₃) 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);
35 HRMS (MH⁺) 556.2169.

Example 1E:

A solution of alcohol **31** (50 mg, 0.10 mmol), NaH 60% in mineral oil (6 mg, 0.15 mmol), and 2-chloropyridine (28.2 μ l, 0.30 mmol) in

anhydrous DMF (0.5 ml) was stirred 16 h at 90 °C. The reaction mixture was treated as for 1A to give, after preparative chromatography (eluting with CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1), 1E (50 mg, 86%) as a colorless oil: ¹H -NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 and 2.23 (s, 3H), 1.60-2.15 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.87 (s, 3H); HRMS (MH⁺) 576.2230.

10 Using similar procedures, compounds of the following structure were prepared



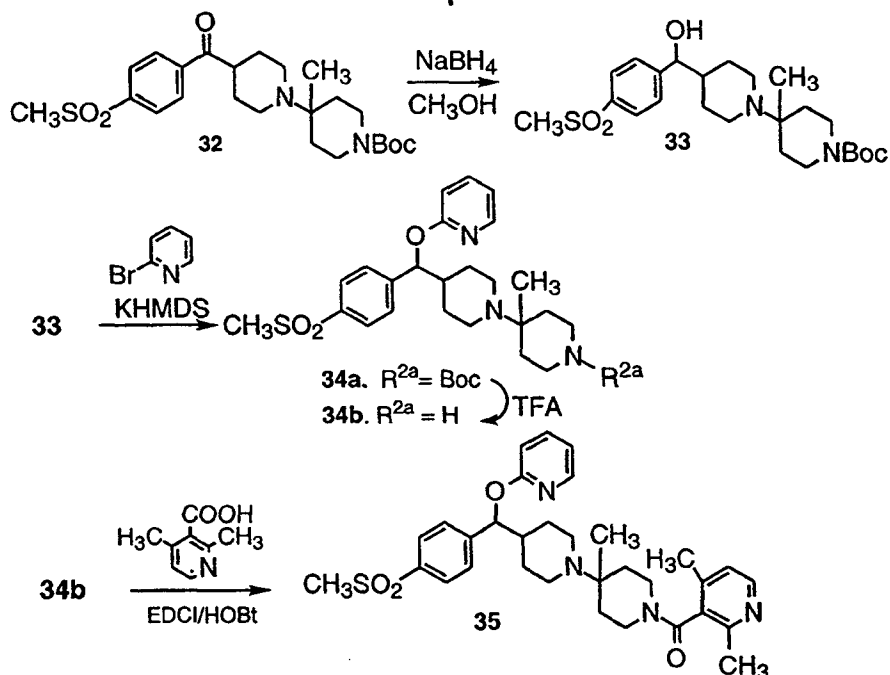
wherein R³, R⁶ and R² are as defined in the table:

Ex.	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (MH ⁺) found
1F	Br	-C(O)OCH ₂ CH ₃		571.2181
1G	Br	-C(O)CH ₃		541.2054
1H	Br	-C(O)-(CH ₂) ₂ CH ₃		569.2392
1I	Br	-C(O)NHCH ₂ CH ₃		572.2322
1J	Br			584.1786
1K	Br			577.2162
1L	Br			577.2183

Additional data for compounds of Example 1:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (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 and 2.25 (s, 3H), 1.55-2.10 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.88 (br s, 3H)

Example 2



5 A solution of ketone **32** (0.60 g, 1.29 mmol) and NaBH_4 (60 mg, 1.59 mmol) in CH_3OH (5 ml) was stirred overnight at RT. The reaction mixture was poured into 0.1 N NaOH, extracted with CH_2Cl_2 , dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give **33** (0.60 g, 100%), as a white foam.

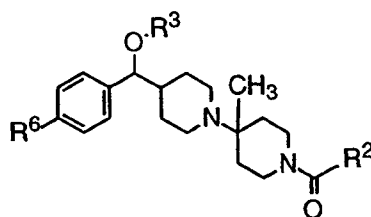
10 To a solution of alcohol **33** (543 mg, 1.2 mmol) in anhydrous toluene (4 ml) was added KHMDS, 0.5 N in toluene (2.6 ml, 1.30 mmol) followed, 15 min. later, by 2-bromopyridine (125 μl , 1.30 mmol). The reaction was heated 5 h at 60 °C, cooled to RT and poured into 5% aqueous NaHCO_3 (25 ml). Extraction with CH_2Cl_2 , drying over Na_2SO_4 and concentration afforded an oil which was purified by flash

chromatography over silica gel (eluting with CH₂Cl₂/AcOEt/Et₃N 50:50:1 to 40:60:1) to yield **34a** (310 mg, 49%), as a yellow foam.

A solution of **34a** (310 mg, 0.57 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2 ml) and TFA (2 ml) was stirred 30 min. at RT. After concentration, the residue was taken up in aqueous 1 N NaOH, extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄ and concentrated to give **34b** (220 mg, 87%), as a white foam.

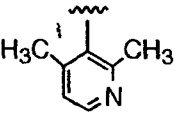
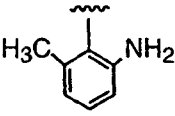
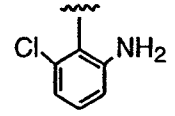
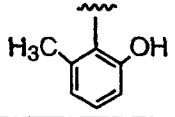
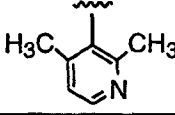
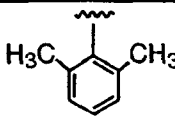
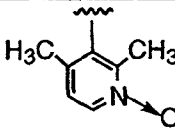
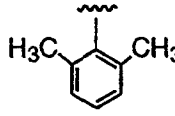
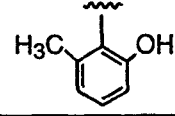
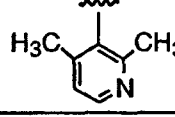
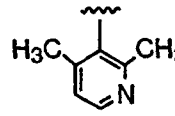
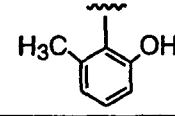
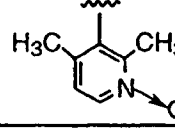
A solution of free amine **34b** (85 mg, 0.19 mmol), 2,4-dimethylnicotinic acid (50 mg, 1.45 mmol), DEC (60 mg, 0.31 mmol), HOBT (50 mg, 0.37 mmol) and *N*-methylmorpholine (80 ml, 0.72 mmol) in anhydrous DMF (1 ml) was stirred overnight at 40 °C. After concentration, the residue was taken up in aqueous 0.1 N NaOH, extracted with CH₂Cl₂, and dried over Na₂SO₄. The residue obtained after concentration of the solvent was purified by preparative chromatography over silica gel (eluting with CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 96:4:1) to afford **35** (95 mg, 85%), as a colorless oil: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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* = 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 and 2.48 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.25 and 2.26 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H); HRMS (MH⁺) 577.2858.

Using similar procedures, compounds of the following structure were prepared



wherein R³, R⁶ and R² are as defined in the table:

Ex.	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (MH ⁺) found
2A	Br			599.1062
2B	Br			578.2006

2C	Br			577.2172
2D	Br			577.2172
2E	H ₃ CSO ₂ ⁻			597.2296
2F	H ₃ CSO ₂ ⁻			578.2697
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			579.1986
2O	F ₃ CO-			599.2847

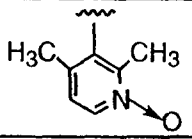
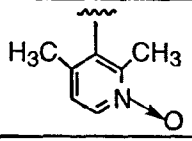
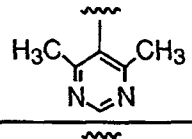
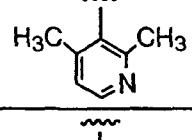
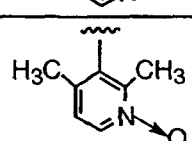
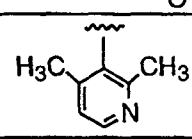
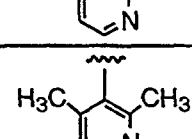
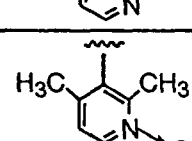
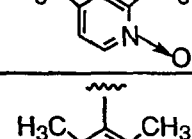
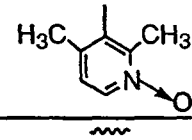
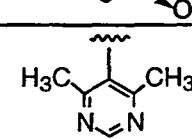
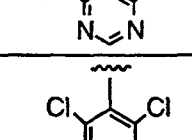
000000 20150200

40

44

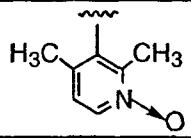
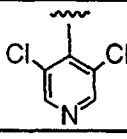
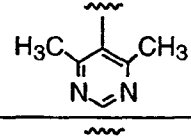
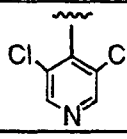
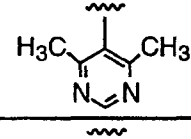
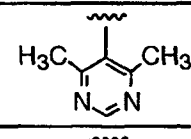
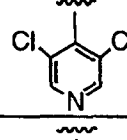
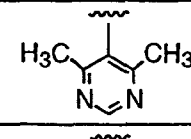
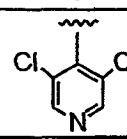
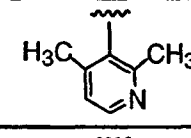
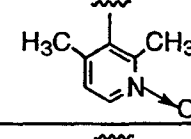
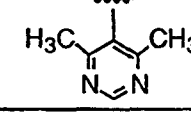
41
H

667050 23 FEB 66

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

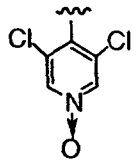
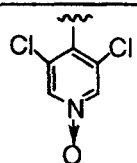
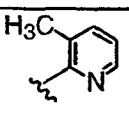
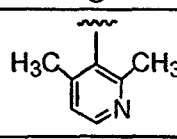
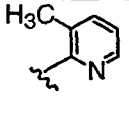
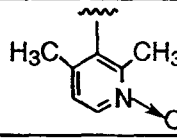
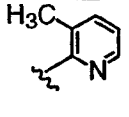
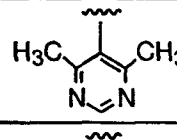
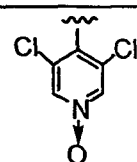
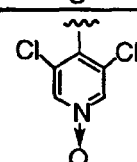
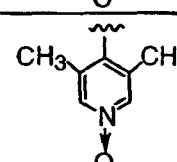
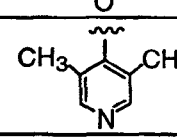
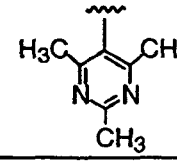
42
7

55750 2315000

2BB	Cl			549.2646
2CC	Cl			573.1606
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			517.2696
2LL	F			533.2916
2MM	F			518.2944

43

77

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

664050 23 F 50 E 80

Additional data for compounds of Example 2:

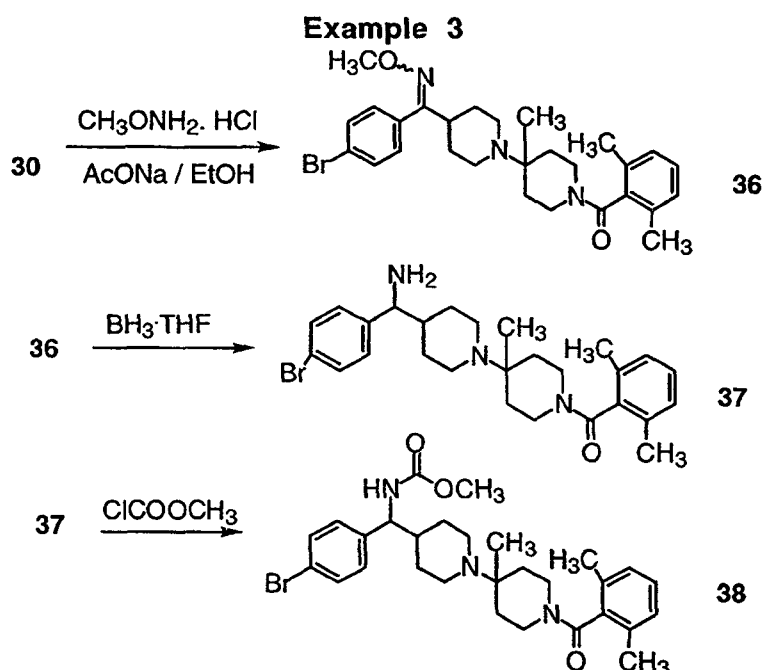
Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
2A	7.98 (m, 1H), 7.49 (br t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.80 (m, 3H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.95-4.20 (m, 1H), 3.89 and 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, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (m, 2 H), 7.01 (m, 1H), 6.60-6.75 (m, 4H), 5.77 and 5.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.65-2.10 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.78 and 0.91 (s, 3H)
2M	8.29 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.65-3.05 (m, 3H), 2.41 and 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, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.78 (d, <i>J</i> = 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 and 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, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 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 and 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)

CONFIDENTIAL

44

15

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 and 2.49 (s, 3H), 2.23 and 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)



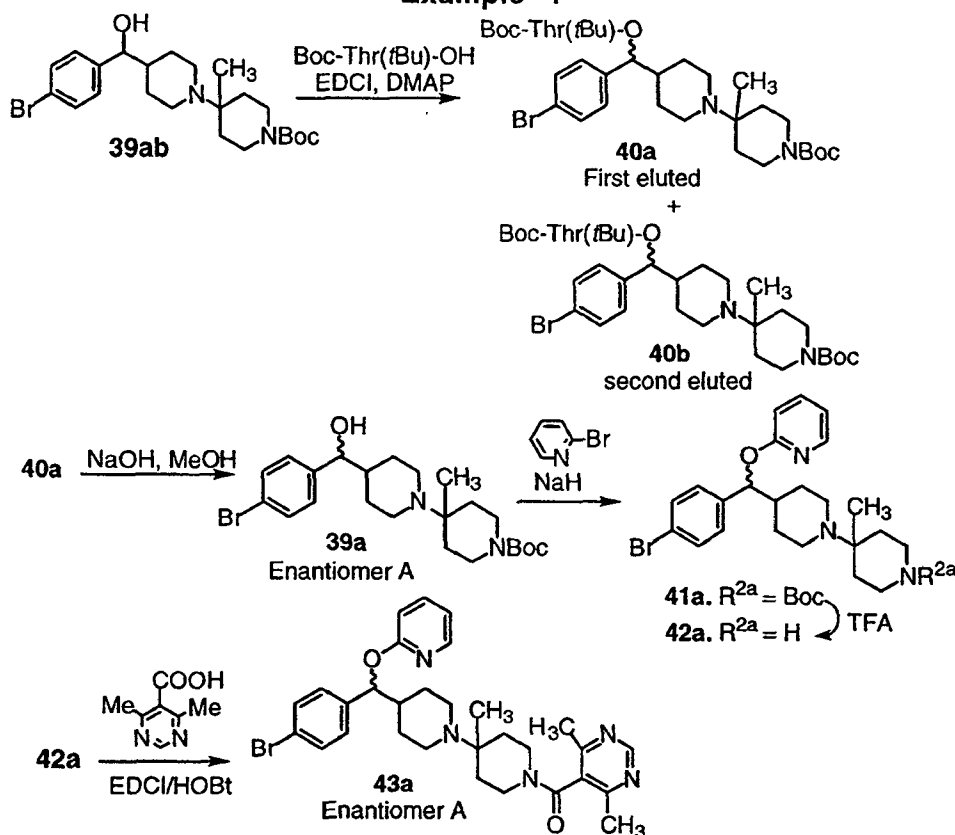
5 To a solution of ketone 30 (1.5 g, 3.22 mmol) in CH_3OH (50 ml) was added sodium acetate (5.0 g, 47 mmol) and *O*-Methyl hydroxylamine hydrochloride (3.26 g, 47 mmol), and the solution was stirred at RT for 24 h. The resulting mixture was then poured into aqueous NaOH and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were dried, concentrated and chromatographed to yield 1.50 g (94%) of oxime 36, as a mixture of E and Z isomers.

To a stirred solution of oxime 36 (0.200 g, 0.380 mmol) in THF (5 ml) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M solution in THF) at 0 °C and the solution was then warmed to RT and stirred for 1 h. The reaction mixture was then cooled to 0°C and a solution of 1N KOH in CH_3OH (5 ml) was added. The

reaction was warmed slowly to 60°C for 2 h, cooled to RT, quenched with water and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers were concentrated and chromatographed over silica gel (eluting with 20% EtOH/EtOAc) to afford 0.100 g (50%) of amine **37**.

- 5 To a stirred solution of amine **37** (0.015 g, 0.030 mmol) was added pyridine (0.5 ml) and ClCOOCH₃ (0.25 ml), and the solution was stirred overnight. It was then poured into water, extracted with EtOAc, dried, concentrated and purified by preparative chromatography to give 0.010 g of desired product **38**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 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.

Example 4



- 15 A solution of alcohol **39ab** (660 mg, 1.41 mmol), Boc-Thr(*t*-Bu)-OH (413 mg, 1.50 mmol), DEC (290 mg, 1.50 mmol) and DMAP (190 mg, 1.55 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (5 ml) was stirred overnight at RT. The reaction mixture was poured into aqueous saturated NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, and dried over Na₂SO₄. The residue obtained after
- 20 concentration of the solvent was subjected to flash chromatography over

silica gel (eluting with CH₂Cl₂/acetone, 9:1) to afford, in order of elution: (i) first **40a** (391 mg, 38%), as a white foam; (ii) second **40b** (391 mg, 38%), as a white foam.

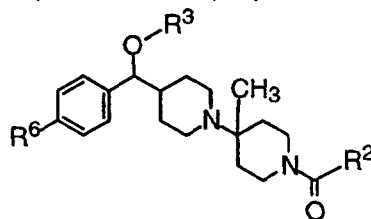
To a solution of diastereoisomer **40a** (391 mg, 0.54 mmol) in CH₃OH (3 ml) was added NaOH (110 mg, 2.75 mmol; 5 equiv.) and the solution was stirred at 65 °C for 3 h. The final mixture was then poured into aqueous 0.1 N NaOH and extracted with CH₂Cl₂ to yield **39a** (Enantiomer A) (246 mg, 98%) as a white foam. (Following the same procedure, **40b** gave **39b** (Enantiomer B). **40a** gives **43a** (Enantiomer A) and **40b** gives **43b** (Enantiomer B.)).

A solution of alcohol **39a** (210 mg, 0.45 mmol), NaH 60% in mineral oil (23 mg, 0.96 mmol), and 2-bromopyridine (60 µl; 0.62 mmol) in anhydrous DMF (1.5 ml) was stirred 2 h at 75 °C. The reaction mixture was poured into aqueous sat'd NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄ and purified by flash chromatography over silica gel (eluting with CH₂Cl₂/AcOEt/Et₃N, 60:40:0.5 to 40:60:0.5) to afford **41a** (143 mg, 59%).

Removal of the Boc-protecting group in **41a** (93 mg, 0.17 mmol) proceeded as for **34b** to provide **42a** (68 mg, 91%), as a white foam.

The amine **42a** (50 mg, 0.11 mmol) was coupled with 4,6-dimethylpyrimidine-5-carboxylic acid following the conditions described for the synthesis of **35** to yield **43a** (28 mg, 44%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 and 2.46 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H); HRMS (MH⁺) 578.2140.

The following compounds were prepared via similar methods:



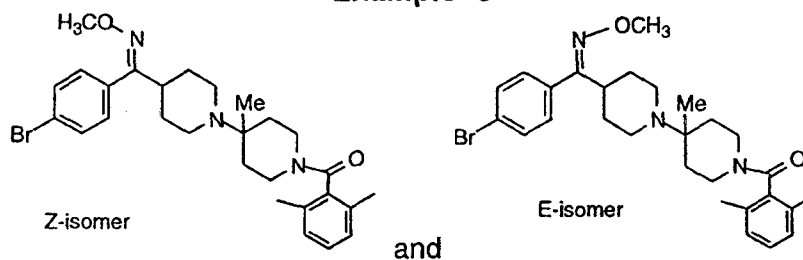
wherein R³, R⁶ and R² are as defined in the table:

Ex.	Enantiomer	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (MH ⁺) found
4A	A	Br			577.2172

Additional data for compounds of Example 4:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (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 and 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 and 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)

Example 5

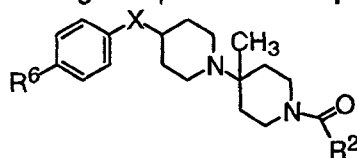


- 5 1) Trifluoroacetic anhydride (TFAA) (300 ml) is added to isonipecotic acid (96 g) at 0°C and the reaction mixture is heated at reflux for 4h. Excess TFAA is removed under vacuo, the reaction mixture is taken up in EtOAc, washed with water and concentrated to give 160 g of the amide. 50 g of this amide is treated with SOCl₂ (300 ml) and the reaction mixture
- 10 heated at reflux overnight. Excess thionyl chloride is then removed under vacuo to give 54 g of the acid chloride.
- 15 2) AlCl₃ (11g) is added slowly to a solution of the product of step 1 (10 g) in bromobenzene (40 ml) at ambient temperature and the reaction mixture is heated at reflux for 4 h. It is then cooled and poured into a mixture of conc. HCl and ice, and the product is extracted with EtOAc. The organic layer is separated and washed with water, half saturated NaHCO₃ solution and concentrated to give 16.21 g of the desired ketone.
- 20 3) The product of step 2 (16.21 g) is dissolved in toluene (200 ml) containing ethylene glycol (25 ml) and p-toluenesulfonic acid (0.5 g). The reaction mixture is heated at reflux with azeotropic removal of water until no further water is collected. The reaction mixture is concentrated to give 17.4 g of the desired ketal.

- 4) The crude product of step 3 (17.4 g) is dissolved in CH_3OH (100ml) and to this is added water (25 ml) and K_2CO_3 (12 g) and the reaction mixture is stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture is diluted with water and extracted with EtOAc. The organic layer is separated, washed with water and brine, and concentrated to give 12.55 g of the desired amine.
- 5) To a stirred solution of the product of step 4 (7.2 g, 23 mmol) and N-BOC-piperidine-4-one (4.8 g, 24 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 ml) is added titanium isopropoxide (6.7 ml, 32.3 mmol) and the mixture is stirred for 12 h at RT. The reaction mixture is concentrated and a 1.0 M solution of diethyl aluminium cyanide (35 ml) is added at RT and stirred for 3 h. The reaction mixture is then diluted with EtOAc, quenched with water (5 ml) and stirred for 2 h. The mixture is then filtered through celite and the resulting filtrate is concentrated and chromatographed with 30 % EtOAc/hexanes to afford 7.3 g (63%) of the desired cyanide.
- 6) To a stirred solution of the product of step 5 (7.3 g, 14.03 mmol) in THF (100 ml) is added a 3.0M solution CH_3MgBr in Et_2O (14.0 ml, 42 mmol) at RT and the mixture is stirred for 2 h. The reaction mixture is then quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The extracts are concentrated to afford 7.0 g of desired methylated compound.
- 7) The crude ketal of step 6 is dissolved in EtOAc (100 ml) and 6 N HCl (40 ml) and conc. HCl (10 ml) is added and the mixture stirred at RT for 24 h. The reaction mixture is then neutralised with 20%NaOH and extracted with EtOAc, dried and concentrated to yield 5.0 g (98%) of amine.
- 8) To a stirred solution of the product of step 7 (5.0 g, 13.6 mmol) in Et_2O (200 ml) is added 10% NaOH (50 ml) and BOC_2O , and the mixture is stirred at RT overnight. The layers are separated and the organic layer is washed with brine, dried, concentrated and chromatographed with 20% EtOAc/hexanes to yield 5.1 g (79%) of the desired product.
- 9) To a stirred solution of the product of step 8 (1.5 g, 3.22 mmol) in CH_3OH (50 ml) is added sodium acetate (5.0 g, 47 mmol) and O-Methyl hydroxylamine hydrochloride and the mixture is stirred at RT for 24 h. The resulting mixture is then poured into aqueous NaOH and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts are dried, concentrated and chromatographed to yield 1.5 g (94%) of oxime as a mixture of E and Z isomers.

- 10) To a stirred solution of the product of step 9 (1.5 g, 3.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) is added TFA (3 mL) and the mixture is stirred at RT for 2 h. The reaction mixture is concentrated and poured into 10% NaOH and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts are dried concentrated to afford 1.2 g (100%) of amine.
- 11) To stirred solution of the product of step 10 (1.3 g, 3.2 mmol) in CH_2Cl_2 is added 2,6-dimethylbenzoic acid (0.74 g, 4.96 mmol), EDCI (0.94 g, 4.94 mmol), DIPEA (0.84 g, 6.58 mmol) and HOBT (0.66g, 4.94 mmol) and the mixture is stirred for 12 h at RT. The reaction mixture is quenched with NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts are dried and concentrated to yield 1.6 g of oxime as a mixture of E and Z isomers. The isomers are separated by chromatography by eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ (4:1) to afford 0.77 g of E isomer and 0.49 g of Z isomer.
- 15 E isomer: 300 MHz- ^1H NMR (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+ observed= 526.2070; estimated = 526.2069
- 20 Z isomer: 300 Mhz - ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (d, 2H), 7.15 -6.95 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 3), 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+ observed= 526.2072; estimated = 526.2069.

The following compounds were prepared via similar methods:



25

wherein X, R^6 and R^2 are as defined in the table:

Ex.	R^6	X	R^2	HRMS (MH ⁺) found
5A (mixture E/Z)	Br			529.1017
5B (mixture 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

53
5

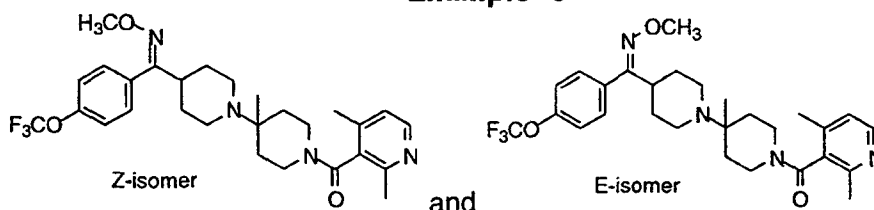
024050 23750E60

5R	Br			541.2188
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

Additional data for compounds of Example 5:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (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, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.02 (q, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H)

Example 6



5 A) Preparation of intermediate 27 (Scheme 8 (R¹ = CH₃)).

- 1) **23** (40.0 g, 0.203 mol) is vigorously stirred in EtOAc (200 ml) and concentrated aqueous HCl (80 ml) for 1.5 h. The solution is concentrated, diluted with Et₂O (300 ml) and H₂O (150 ml), the aqueous layer is separated and the organic layer is extracted once with H₂O (20 ml).
- 10 Combined aqueous layers are concentrated and the residue is dried 24 h under high vacuum to provide 26.7 g (84%) of a white solid. To this hydrochloride and N-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone (43.8 g, 0.22 mol) in anhydrous ClCH₂CH₂Cl (80 mL) with 4 Å molecular sieves, are successively added DBU (33.2 ml, 0.22 mol) and titanium(IV)
- 15 isopropoxide (65.5 ml, 0.22 mol) at 0° C, the reaction mixture is allowed to warm to RT and is stirred overnight at RT. The mixture is then cooled to 0 °C and diethylaluminum cyanide, 1 N in toluene (260 ml, 0.26 mol) is added with vigorous stirring. The reaction is allowed to warm to RT and stirred an additional 3 h, after which are added CH₂Cl₂ (300 ml), EtOAc
- 20 (300 ml), and Celite (50 g). The reaction mixture is cooled to 0 °C, water (40 ml) is added slowly with vigorous stirring and, after an additional 5 min. stirring at RT, the excess of water is quenched with Na₂SO₄. The

final mixture is then filtered over Celite, evaporated and subjected to flash chromatography over silica gel (eluting with Hexanes/EtOAc, 8:2), to provide 50.3 g (83%) of **24** as a colorless oil which solidifies upon standing.

- 5 2) To a solution of **24** (27.7 g, 90.6 mmol) in anhydrous THF (200 mL) at 0 °C is slowly added CH₃MgBr 3 M in Et₂O (91 ml, 3 equiv.) with vigorous stirring. After the addition, the reaction is allowed to warm to RT and stirred 3 h. The reaction is then poured into aqueous saturated NH₄Cl, extracted with Et₂O (4 times), washed with brine, dried over
- 10 Na₂SO₄, and concentrated to give 27.1 g (100%) of **25** as a colorless oil.
- 3) To a solution of **25** (11.6 g, 39.3 mmol) in anhydrous THF (50 ml) at 0 °C is slowly added BH₃·S(CH₃)₂ 2 N in THF (14 ml, 28 mmol) and the solution is stirred 2 days at RT. The final mixture is concentrated to ca. 50 ml and slowly poured into ice-cooled EtOH/THF 1:1 (50 ml). After 15 min.
- 15 at 0 °C, 50 ml of a pH 7 buffer solution are added, followed slowly by 30% H₂O₂ aqueous solution (50 ml). The reaction mixture is stirred overnight at RT, diluted with 1 N NaOH and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers are dried over Na₂SO₄, concentrated, then subjected to flash chromatography over silica gel (eluting with EtOAc/EtOH, 8:2) to
- 20 yield 9.69 g (79%) of **26** as a colorless oil.
- 4) A solution of **26** (11.2 g, 35.8 mmol) and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (4.67 g, 39.4 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (100 ml) is stirred 1 h at RT, cooled to 0 °C, and TPAP (885 mg) is added portionwise. The reaction is allowed to warm to RT and stirred 1 h. Additional *N*-methyl-
- 25 morpholine *N*-oxide (1.30 g, 11 mmol) and TPAP (300 mg) are then added to drive the reaction to completion after 1 h. The reaction mixture is filtered over Celite, concentrated, then subjected to flash chromatography over silica gel (eluting with CH₂Cl₂/acetone, 8:2 to 7:3) to provide 5.91 g (53%) of **27** as a yellow oil.
- 30 B) Preparation of title compounds of Example 6.
- 1) A solution of 1-bromo-4-(trifluoromethoxy)-benzene (4.20 ml, 28.0 mmol) in anhydrous THF (100 mL) is cooled to -78 °C and *n*-BuLi 2.5 N in hexanes (11.2 ml, 28.0 mmol) is added via syringe. The reaction mixture is allowed to warm to -50 °C for 10 min, cooled to -78 °C, and a solution of
- 35 aldehyde **27** (6.20 g, 20.0 mmol) in anhydrous THF (15 ml) is added dropwise. After stirring 30 min at -78 °C, then 30 min at -20 °C, the solution is poured into half-brine and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 ml).

Combined organic layers are dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give 8.85 g (94%) of an alcohol as a yellow oil.

2) To a solution of the product of step 1 (8.85 g, 39.3 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) at 0 °C is added Dess-Martin periodinane (19.70 g, 2.5 equiv.) and the reaction mixture is stirred 2 h at RT. An additional 8.0 g of Dess-Martin periodinane is added and the reaction is stirred for an additional 4 h. The solution is poured into a 1:1 mixture of aqueous saturated NaHCO_3 and aqueous saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 ml), stirred 10 min, extracted with CH_2Cl_2 , and dried over Na_2SO_4 . The residue obtained after concentration of the solvents is purified by flash chromatography over silica gel (eluting with hexanes/EtOAc, 7:3) to yield 5.48 g (63%) of the ketone as a yellow oil.

3) A solution of the product of step 2 (2.85 g, 6.05 mmol), $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$ (2.08 g, 30 mmol), and AcONa (2.46 g, 30 mmol) in EtOH (50 mL) is heated at reflux under N_2 for 4 h. After evaporation of the solvent, the residue is taken up in aqueous 0.1 N NaOH and extracted with CH_2Cl_2 . The residue obtained after evaporation of the solvents is subjected to flash chromatography over silica gel, to afford first the E-hydroxime (eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 7:3; 0.84 g; 29%), then the Z-hydroxime (eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1; 1.10 g; 37%), both products as white solids.

4) To a suspension of Z-hydroxime (0.89 g, 1.84 mmol) in anhydrous DMF (5 ml) is slowly added KHMDA 0.5 N in toluene (4.0 ml, 2.02 mmol) at 0 °C, leading to the appearance of a yellow solution. After 2 min. at this temperature, dimethylsulfate (350 μl , 3.7 mmol) is slowly added and the solution is allowed to warm to RT and stirred 1 h. The mixture is poured into aqueous 0.1 N NaOH, extracted with CH_2Cl_2 , and dried over Na_2SO_4 . The residue obtained after concentration of the solvents is purified by flash chromatography over silica gel (eluting with hexanes/EtOAc, 75:25) to afford 0.55 g (62%) of the Z-methoxime as a slightly yellow oil.

5) A solution of Z-methoxime (0.59 g, 1.18 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (6 ml) and TFA (3 ml) is stirred 1 h at RT. After concentration, the residue is taken up in aqueous 1 N NaOH, extracted with CH_2Cl_2 , dried over Na_2SO_4 and concentrated to give 0.47 g (100%) of the free amine as a white foam.

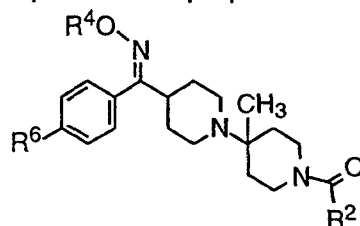
6) A solution of the product of step 5 (470 mg, 1.18 mmol), 2,4-dimethylnicotinic acid (220 mg, 1.45 mmol), DEC (280 mg, 1.45 mmol), HOBT (243 mg, 1.80 mmol) and *N*-methyilmorpholine (0.33 ml, 3.0 mmol)

in anhydrous DMF is stirred 14 h. After concentration, the residue is taken up in aqueous 0.1 N NaOH, extracted with CH₂Cl₂, and dried over Na₂SO₄. The residue obtained after concentration of the solvent is purified by flash chromatography over silica gel (eluting with

- 5 CH₂Cl₂/acetone, 7:3 to 1:1) to afford 640 mg (100%) of a colorless oil.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (AB system, 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, atropisomer a) and 2.51 (s, 3H, atropisomer b), 2.26 (s, 3H, atropisomer a) and 2/28 (s, 3H, atropisomer b), 1.95-2.21 (m, 3H), 1.20-1.90 (m, 7H), 0.92 (s, 3H).
 10 HRMS (M+H⁺) 533.2747.

Following steps B-4, B-5, and B-6 using the E-oxime yields the corresponding E-methoxime product.

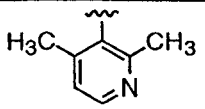
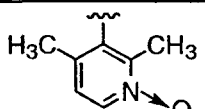
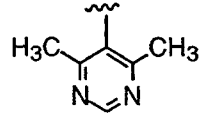
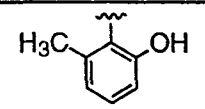
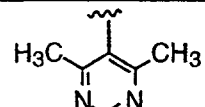
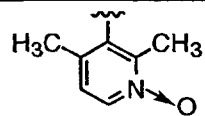
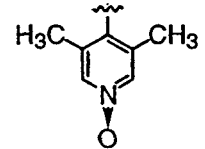
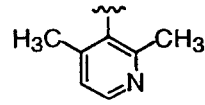
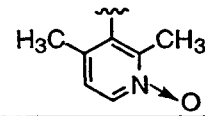
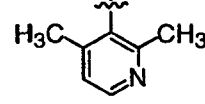
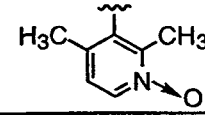
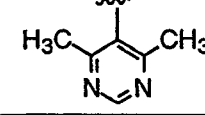
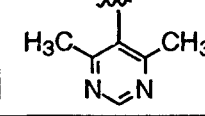
The following compounds are prepared via similar procedures:



15

wherein R⁴, R⁶ and R² are as defined in the table:

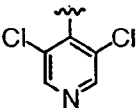
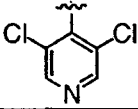
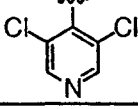
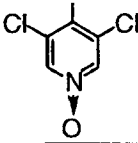
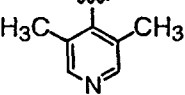
Ex.	R ⁶	R ⁴	R ²	HRMS (MH ⁺) found
6A	Br			554.3000
6B	Br			555.2335
6C	Br			556.2175
6D	Br			571.2284
6E	Br			570.2331
6F	Br			569.1000

6G	F ₃ CO-			601.2628
6H	F ₃ CO-			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

601.2628 602.2579 602.2465 617.2549 589.3013 513.2633 483.2516 533.2758 497.2683 513.2642 498.2633 518.2749

50

54

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

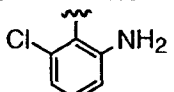
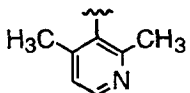
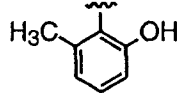
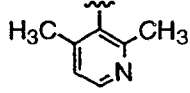
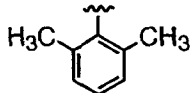
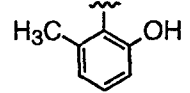
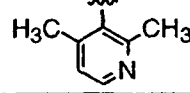
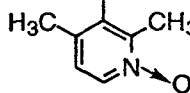
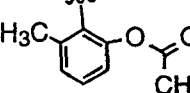
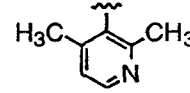
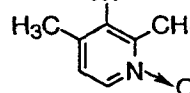
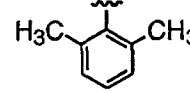
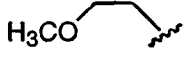
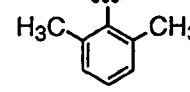
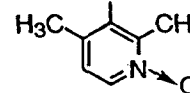
Additional data for compounds of Example 6:

Ex.	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 and 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 and 2.42 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 1.90-2.20 (m, 3H), 1.15-1.90 (m, 7H), 0.92 (s, 3H)

Example 7

Alternate synthesis of the compounds of Example 6.

- 5 1) The product of Example 6, step B-2 (566 mg, 1.20 mmol) is treated with H₃CONH₂·HCl using conditions similar to those shown in Example 6, step B-3. The resulting crude mixture of Z- and E-methoximes is separated on a preparative silica gel TLC plate (eluting with hexanes/EtOAc, 80:20) to afford, in order of elution, first the E-methoxime (175 mg; 29%), then the Z-methoxime (175 mg; 29%), both products as oils.

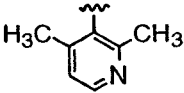
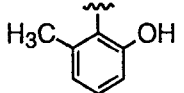
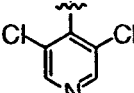
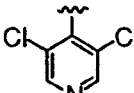
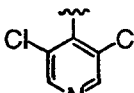
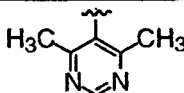
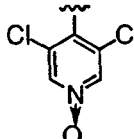
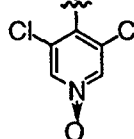
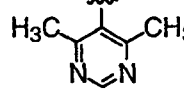
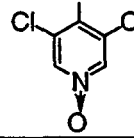
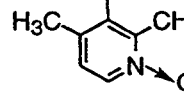
7J	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		567.2362
7K	F ₃ C-	CH ₃ -		517.2812
7L	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		532.2787
7M	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		547.2888
7N	F ₃ CO-			572.3093
7O	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		548.2732
7P (E isomer)	F ₃ C-	CH ₃ -		517.2831
7Q	F ₃ CO-	CH ₃ -		549.2686
7R	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		590.2854
7S	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		531.1002
7T	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		547.1348
7U (E isomer)	F ₃ CO-	CH ₃ -		532.2784
7V	F ₃ CO-			576.3049
7W	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		563.2855

20250228

61
72

62
7

20150320 20150320

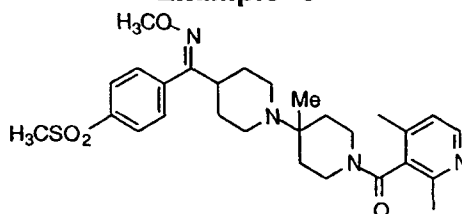
7X	F ₃ CO-			573.3052
7Y	F ₃ CO-			574.2889
7Z	F ₃ CO-	CF ₃ CH ₂ -		641.1537
7AA	F ₃ CO-	CH ₃ -		573.1638
7BB	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		587.1821
7CC	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		548.2861
7DD	F ₃ CO-	CH ₃ -		589.1610
7EE	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		603.1748
7FF	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		562.3030
7GG	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		617.1918
7HH	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		577.3019

Additional data for compounds of Example 7:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (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 (3, 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)

Example 8



- 1) To a stirred solution of the product of Example 5, step 8 (0.500 g, 1.07 mmol) in DMF (25 ml) is added sodium methylmercaptide (0.113 g, 1.62 mmol) and the mixture is heated to 70° C for 12 h. The reaction mixture is then cooled to RT, diluted with Et₂O, washed with brine, dried and concentrated to yield 0.437 g (97%) of sulfide.
- 2) A solution of the product of step 1 (1.00 g; 2.31 mmol), H₃CONH₂·HCl (3.80 g, 46.2 mmol), and AcONa (3.79 g, 46.2 mmol) in EtOH (30 ml) is heated at reflux under N₂ for 4 h. After evaporation of the solvent, the residue is taken up in aqueous 0.1 N NaOH and extracted with CH₂Cl₂. The residue obtained after evaporation of the solvents is subjected to flash chromatography over silica gel, to afford first the E-oxime (eluting Et₂O/CH₂Cl₂, 1:4; 0.45 g; 24%), then the Z-oxime (0.25 g, 15%).
- 3) To a solution of Z-oxime (0.250 g, 0.543 mmol) of step 2 in CH₃OH (5 ml) is at 0° C is added oxone (1.00 g, 1.627 mmol in 5 ml of CH₃OH) and the mixture is stirred at 0° C for 4 h. The reaction is then quenched

with 10% NaOH, concentrated, poured into water (10 ml) and extracted with CH₂Cl₂, dried and concentrated to yield 0.220 g (82%) of sulfone.

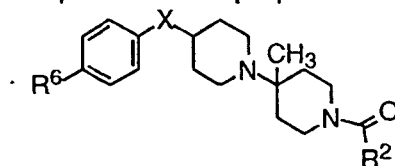
4) To a stirred solution of the product of step 3 (0.300 g, 0.608 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) is added TFA(1 ml) and the mixture is stirred at RT for 2 h.

5 The reaction mixture is concentrated, poured into 10% NaOH and extracted with CH₂Cl₂. The combined extracts are dried and concentrated to afford 0.240 g (100%) of amine.

5) To stirred solution of the product of step 4 (0.45 g, 0.114 mmol) in CH₂Cl₂ is added 2,6-dimethylnicotinic acid (0.26 g, 0.172 mmol), DEC (0.33 g, 0.172 mmol), N,N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.2 ml) and HOBT (0.24g, 0.172 mmol) and the mixture is stirred for 12 h at RT The reaction mixture is quenched with NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, dried, concentrated and purified by preparative chromatography (20% EtOH/EtOAc) to afford 0.046 g (76%) of Z-oxime amide.

15 300 MHz -¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (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).

The following compounds were prepared in a similar manner:

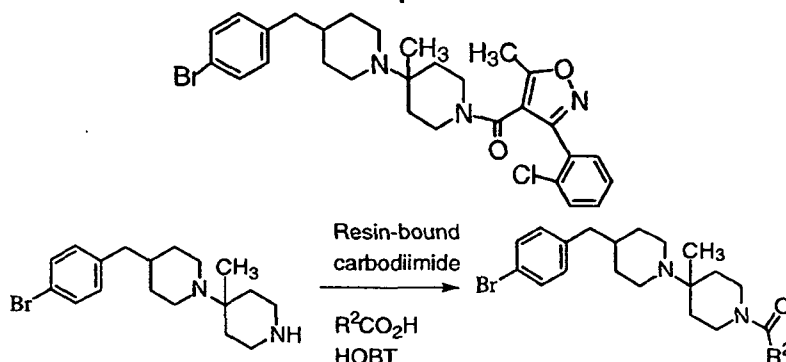


20 wherein X, R⁶ and R² are as defined in the table:

Ex.	R ⁶	X	R ²	HRMS (MH ⁺) found
8A (mixture E/Z)				526.2753
8B				547.2135
8C	Br			549.2133
8D				541.2849
8E				557.2798

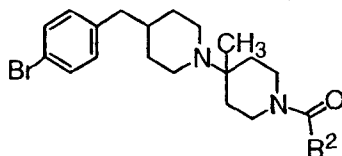
8F				543.2641
8G				527.2692
8H	F_3C-			532.2895
8I				542.2796

Example 9



- 5 Dissolve the starting amine (2.0 g , 5.7 mmol) in $CHCl_3$ (57 ml; = Stock solution A ~ 0.1M). Add 430 μ l of stock solution A (0.043 mmol) to a slurry of 0.25 g (~ 0.22 mmol) of resin bound carbodiimide (prepared by reacting Argopore-Cl resin with 1-(3-dimethylaminopropyl)3-ethyl carbodiimide in DMF at 100 C) in DMF (2 ml) in a polyethylene SPE
- 10 cartridge. To this mixture add 0.12 ml of a 1M solution of 5-methyl-3-[2-chlorophenyl]isoxazole-4-carboxylic acid in DMF (0.12 mmol), HOBT (86 μ l of a 0.5M solution in DMF) and DMAP (25 μ l of a 0.05M solution in DMF). Shake this mixture for 14 h, filter and add 0.3 g of Amberlyst-15 resin (~ 1.5 mmol) to the filtrate. Shake for 1 to 2 h, filter and wash the
- 15 resin twice with each of the following solvents: THF, CH_2Cl_2 and CH_3OH , then wash with THF and CH_2Cl_2 . Treat the resin with 2M NH_3 in CH_3OH (1 time for 30 min, and 1 time for 5 min.). Combine and concentrate the filtrates under reduced pressure to afford the title compound. LCMS found $MH^+ = 570, 572$ (calculated MW 571); TLC $R_f = 0.45$ ($CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ (95/5/0.5)).
- 20

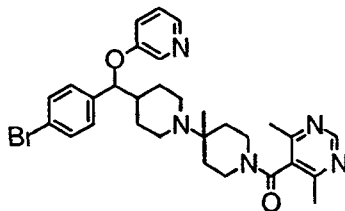
Using a similar procedure, the following compounds were prepared



wherein R² is as defined in the table:

Ex.	R ²	Data	TLC R _f values
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

Example 10



5

- Step 1:** To a solution of alcohol **39ab** (406 mg; 0.87 mmol), 3-hydroxy-pyridine (95.1 mg; 1 mmol) and PPh₃ (262 mg; 1 mmol) in anhydrous THF (2 ml) at 0 °C was added diethylazodicarboxylate (160 ml; 1 mmol) and the mixture was allowed to warm to RT overnight. The reaction was
- 10 poured into 5% aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, and dried over Na₂SO₄. After concentration of the solvents, the resulting oil was purified by flash chromatography over silica gel (eluting CH₂Cl₂/CH₃OH 97:3 to 95:5) to afford the desired compound (290 mg; 61%), as an oil.
- Step 2:** Removal of the Boc-protecting group of the product of step 1 (290
- 15 mg; 0.53 mmol) proceeded as in Example 2 to obtain the desired amine (210 mg; 89%), as a white foam.

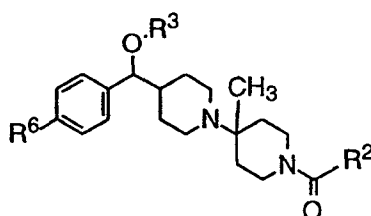
67

88

Step 3: The amine of step 2 (50 mg; 0.11 mmol) was coupled with 4,6-dimethylpyrimidine-5-carboxylic acid following the conditions described in Example 2 to obtain the title compound (32 mg; 49%) as a colorless oil:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 and 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.

10 Using similar procedures, compounds of the following structure were prepared



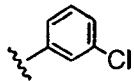
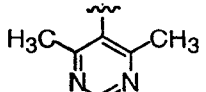
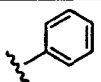
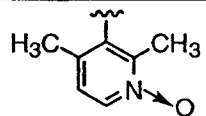
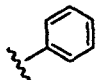
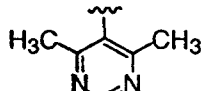
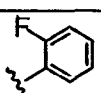
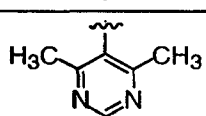
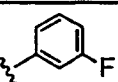
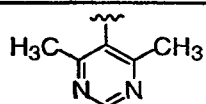
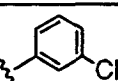
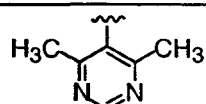
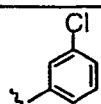
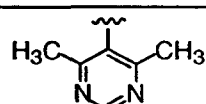
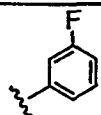
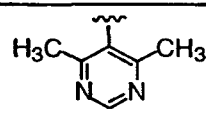
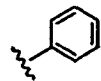
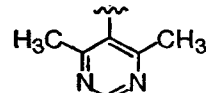
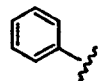
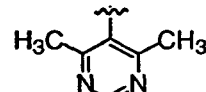
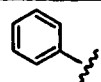
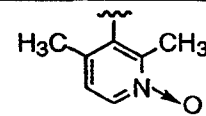
wherein R³, R⁶ and R² are as defined in the table:

Ex.	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (MH ⁺) found
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

000000-000000

68
107

000000 23150600

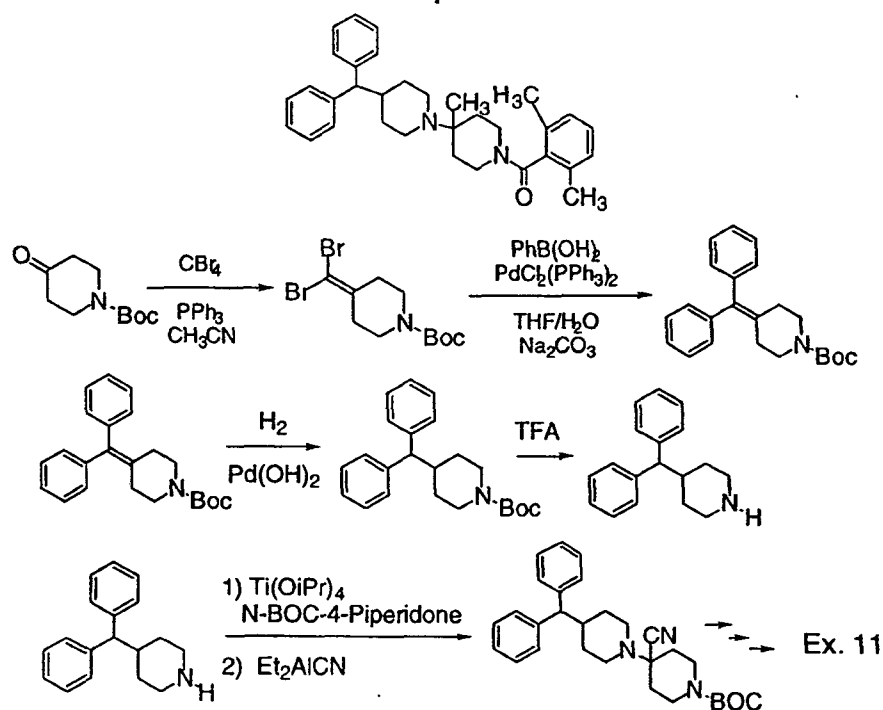
10H	Cl			567.2308
10I	F ₃ C-			582.2955
10J	CH ₃ SO ₂ -			577.2853
10K	CH ₃ SO ₂ -			595.2764
10L	F ₃ CO-			601.2817
10M	F ₃ CO-			617.2514
10N	CH ₃ SO ₂ -			611.2460
10O	CH ₃ SO ₂ -			595.2749
10P	F ₃ C-			597.2951
10Q	F ₃ CO-			583.2905
10R	F ₃ CO-			598.2903

Additional data for compounds of Example 10:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
10C	8.95 (s, 1H), 7.46 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 6.70-6.72 (m, 2H), 4.69 (br d, <i>J</i> = 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 and 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 and 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 and 2.26 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)

Example 11

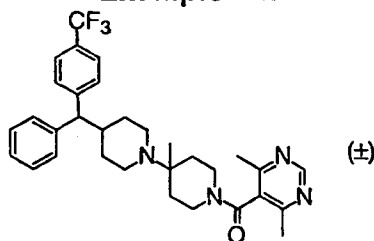


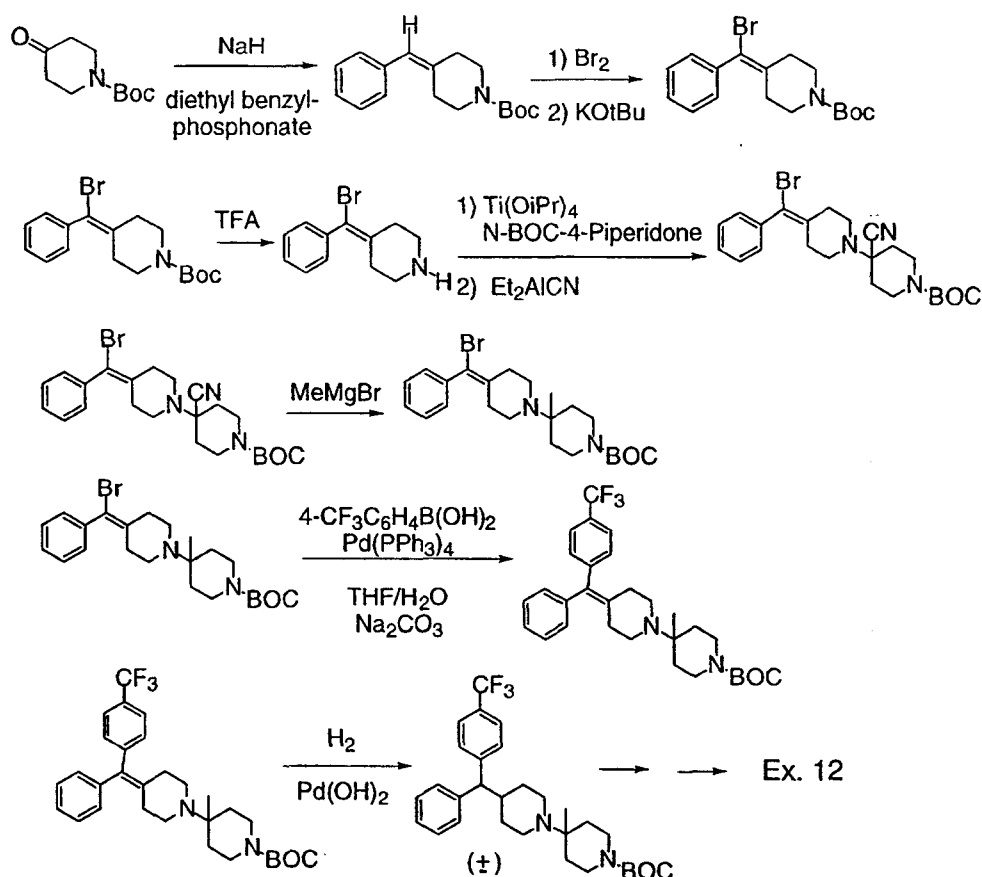
- 1) N-Boc-4-piperidone (10 g, 50 mmol) and PPh_3 (53 g, 200 mmol) were taken up in CH_3CN (100 ml). The solution was cooled to 0°C and CBr_4 (33 g, 100 mmol) was added to the solution at 0°C . The solution was stirred at 0°C for 15 min. and at 25°C for 2 h. Et_2O (200 ml) was added, and the resulting mixture was filtered through a plug of SiO_2 . Concentration gave a yellow solid. Purification via flash chromatography (9/1 hexanes/ Et_2O , SiO_2) gave 10 g (56 %) of the di-bromo product as a white solid.
- 2) A solution of the product of step 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), and Na_2CO_3 (897 mg, 8.5 mmol) were taken up in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1, 20 ml) and stirred at 65°C under N_2 for 24 h. The solution was partitioned between EtOAc and H_2O , the aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration gave a dark brown oil. Purification via flash chromatography (9/1 hexanes/ Et_2O , SiO_2) gave 941 mg (96 %) of the desired product as a white solid, m.p. = $152\text{--}153^\circ\text{C}$.
- 3) A solution of the product of step 2 (500 mg, 1.4 mmol) and Pd(OH)_2 on carbon (100 mg, 20 wt % Pd (dry basis), 50 wt % H_2O) were taken up in CH_3OH (20 ml) and shaken in a Parr apparatus under H_2 (50 psi) for 15 h. The mixture was filtered and concentrated to give 501 mg (99 %) of the diphenylmethyl piperidine as a colorless oil.
- 4) TFA (1.4 ml) was added to a solution of the product of step 3 (500 mg, 1.4 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml). The solution was stirred at 25°C for 23 h. The solution was concentrated and the residue partitioned between CH_2Cl_2 and 1 N NaOH . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 , the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to obtain 349 mg (99 %) of the free amine as a yellow oil, m.p. (HCl) = decomp. above $220\text{--}230^\circ\text{C}$. HRMS calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}$ (MH^+): 252.1752, Found: 252.1751.
- 5) A solution of the product of step 4 (349 mg, 1.4 mmol), N-Boc-4-piperidone 280 mg, 1.4 mmol, and Ti(OiPr)_4 (0.42 ml, 1.4 mmol) were taken up CH_2Cl_2 (15 ml) under N_2 . After stirring at 25°C for 17 h, Et_2AlCN (2.8 mmol, 2.8 ml of 1.0 M in toluene) was added and the solution was stirred an additional 18 h at 25°C . The solution was quenched with sat. NaHCO_3 , diluted with EtOAc and filtered through Celite. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined EtOAc layers were dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration gave a yellow oil. Purification

via preparative layer chromatography (3/1 hexanes/EtOAc, SiO₂) gave 430 mg (67 %) of the desired product as an oil.

- 6) A solution of the product of step 5 (430 mg, 0.94 mmol) in THF (20 ml) was cooled to 0 °C under N₂. CH₃MgBr (1.6 ml of 3.0 M in Et₂O, 4.7 mmol) was added at 0 °C and the solution stirred at 25 °C for 19 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl, diluted with CH₂Cl₂ and 1 N NaOH (check aqueous layer with pH paper, pH = 8-10). The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to obtain a yellow oil. Purification via flash chromatography (3/1 hexanes/EtOAc, SiO₂) gave 275 mg (65 %) of the product as a yellow oil.
- 7) TFA (0.60 ml) was added to a solution of the product of step 6 (275 mg, 0.61 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) and the solution was stirred at 25 °C for 18 h. The solution was concentrated and the residue was partitioned between CH₂Cl₂ and 1 N NaOH. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to obtain 209 mg (99 %) of the amine as a yellow oil. HRMS calc'd for C₂₄H₃₃N₂ (MH⁺): 349.2644, Found: 349.2638.
- 8) A solution of the product of step 7 (50 mg, 0.14 mmol), 2,6-dimethylbenzoic acid (63 mg, 0.42 mmol), EDCI (54 mg, 0.28 mmol), HOBT (38 mg, 0.28 mmol), and iPr₂NEt (0.10 ml) were taken up in CH₂Cl₂ (3 ml). The solution was stirred at 25 °C for 18 h, then diluted with CH₂Cl₂ and washed with 1 N NaOH. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and filtered and concentrated to give a yellow oil. Purification via preparative thin-layer chromatography (3/1 hexanes/EtOAc SiO₂) gave 47 mg (70 %) of the title compound as a colorless oil, m.p. (HCl salt) = 195-201 °C. HRMS calc'd for C₃₃H₄₁N₂O (MH⁺): 481.3219, Found: 481.3225.

Example 12





- 1) N-Boc-4-piperidone (10 g, 50 mmol) and diethyl benzylphosphonate (12.6g, 55 mmol) were taken up in dry THF (50 ml) under N₂. NaH (2.4 g, 60 mmol, 60 wt % in oil dispersion) was added to the solution at 25 °C.
- 5 The resulting mixture was heated at reflux for 3.5 h. The solution was partitioned between EtOAc and saturated NH₄Cl, the aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined EtOAc layers were washed with brine and dried over MgSO₄. Filtration and concentration afforded a yellow oil. Purification via flash chromatography (10/1 hexanes/Et₂O, SiO₂) gave 9.85 g (72 %) of the desired compound as a solid, m.p. = 63-65 °C.
- 10 2) Bromine (1 ml, 20 mmol; dissolved in 10 ml CH₂Cl₂) was added dropwise to a CH₂Cl₂ (100 ml) solution of the product of step 1 (5.0 g, 18 mmol) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 15 min, then
- 15 concentrated under reduced pressure. The crude product was taken up in tert-butanol/THF (4/1, 100 ml), and KOtBu (4.1 g, 36 mmol) was added to the solution in portions. The yellow mixture was stirred at 25 °C for 5h, then concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between EtOAc and saturated NH₄Cl, the aqueous layer was extracted

with EtOAc, and the combined EtOAc layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . Filtration and concentration gave a yellow solid. Purification via flash chromatography (7/1 hexanes/ Et_2O , SiO_2) gave 5.2 g (81 %) of the desired product as a yellow solid. m.p. = 80-83 °C.

5 3) TFA (5.9 ml) was added to a solution of the product of step 2 (2.1 g, 5.9 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml). The solution was stirred at 25 °C for 5 h, concentrated and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 and 1 N NaOH. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to
10 obtain 1.46 g (98 %) of the amine as an orange oil, m.p. (HCl salt) = decomp. above 185-195 °C. HRMS calc'd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}$ (MH^+): 254.0367, Found: 254.0374.

4) A solution of the product of step 3 (1.4 g, 5.6 mmol), N-Boc-4-piperidone (1.1 g, 5.6 mmol), and $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1.7 ml, 5.6 mmol) were taken
15 up in CH_2Cl_2 (30 ml) under N_2 . After stirring at 25 °C for 18 h, Et_2ALCN (6.7 mmol, 6.7 ml, 1.0 M in toluene) was added to the solution and the solution was stirred an additional 18 h at 25 °C. The solution was quenched with sat. NaHCO_3 , diluted with EtOAc and filtered through Celite. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined
20 EtOAc layers were dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration gave a yellow oil. Purification via flash chromatography (3/1 hexanes/EtOAc, SiO_2) gave 2.0 g (78 %) of the desired product as an off-white solid.

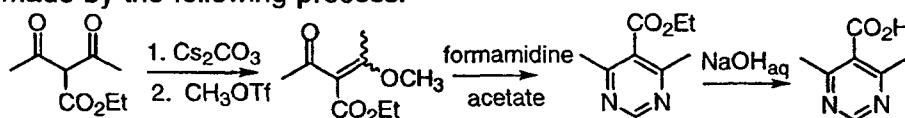
5) A solution of the product of step 4 (2.0 g, 4.3 mmol) in THF (30 ml) was cooled to 0 °C under N_2 . CH_3MgBr (7.2 ml of 3.0 M in Et_2O , 21 mmol)
25 was added to the solution at 0 °C. The solution was warmed to 25 °C and stirred at that temperature for 16 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl and diluted with CH_2Cl_2 and 1 N NaOH (check aqueous layer with pH paper, pH = 8-10). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were
30 dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration gave a yellow oil. Purification via flash chromatography (3/1 hexanes/EtOAc, SiO_2) gave 1.56 g (82 %) of the desired product as a yellow oil.

6) A solution of the product of step 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),
35 and Na_2CO_3 (210 mg, 2 mmol) were taken up THF/ H_2O (4/1, 15 ml) and stirred at 65 °C under N_2 for 18 h. The solution was partitioned between EtOAc and H_2O and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 .

Filtration and concentration gave a dark brown oil. Purification via flash chromatography (4/1 hexanes/EtOAc, SiO₂) gave 229 mg (67 %) of the desired product as a colorless oil.

- 7) A solution of the product of step 6 (229 mg, 0.45 mmol) and
 5 Pd(OH)₂ on carbon (200 mg, 20 wt % Pd (dry basis), 50 wt % H₂O) were taken up in CH₃OH (35 ml) and shaken in a Parr apparatus under H₂ (50 psi) for 20 h. The mixture was filtered and concentrated to obtain 232 mg (100 %) of the (±)-product as a colorless foam. HRMS calc'd for C₃₀H₄₀O₂N₃ (MH⁺): 517.3042, Found: 517.3050.
- 10 8) TFA (0.45 ml) was added to a solution of the product of step 7 (235 mg, 0.45 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml). The solution was stirred at 25 °C for 24 h, then concentrated and the residue was partitioned between CH₂Cl₂ and 1 N NaOH. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and
 15 concentrated to obtain 146 mg (78 %) of the (±)-amine as a yellow oil.
- 9) A solution of the product of step 8 (102 mg, 0.25 mmol), 4,6-dimethylpyrimidine-5-carboxylic acid (110 mg, 0.75 mmol), EDCI (96 mg, 0.50 mmol), HOBT (70 mg, 0.50 mmol), and iPr₂NEt (0.17 ml) was taken up in CH₂Cl₂ (3 ml). The solution was stirred at 25 °C for 18 h, then
 20 diluted with CH₂Cl₂ and washed with 1 N NaOH. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to obtain a yellow oil. Purification via preparative thin-layer chromatography (1/1 acetone/hexanes SiO₂) gave 121 mg (88 %) of the title compound as a colorless oil, m.p. (HCl salt) =
 25 186-191 °C. HRMS calc'd for C₃₂H₃₈N₄OF₃ (MH⁺): 551.2998, Found: 551.3012.

The 4,6-dimethylpyrimidine-5-carboxylic acid used in step 9 was made by the following process:



- 30 Step 1: Ethyl diacetoacetate (93.4 g), Cs₂CO₃ (185 g) and CH₃CN (550 ml) were mixed together, using an overhead mechanical stirrer. CH₃CN (50 ml) was added and the resulting mixture was cooled to 0°C. Methyl trifluoromethane sulfonate (88.6 g) was added dropwise and after
 addition, the cooling bath was removed. The mixture was stirred for 1 h at
 35 RT, filtered, and the salts were washed with Et₂O (2 X 50 ml). The organic extracts were combined and Et₂O (300 ml) was added. The resulting

75
70

mixture was filtered, the filter cake was washed with Et₂O (2 X 100 ml), the Et₂O extracts were combined and evaporated to half volume. The solution was cooled in an ice bath and washed once with cooled (0°C) 2 N NaOH (pH = 11). The Et₂O layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give the desired product as a yellow liquid (64.7 g) in 65% yield, which was used directly in the next step.

Step 2: The product of step 1 (64.2 g), sodium ethoxide in ethanol (commercial solution; 21 wt%; 113 g) and formamidine acetate (36.2 g) were mixed together at RT. After refluxing for 4 h, the mixture was cooled to RT, the resulting precipitate was filtered off and the ethanol was removed under vacuum. The resulting liquid was partitioned between water and CH₂Cl₂ and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). The CH₂Cl₂ extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give a dark crude liquid (50.7 g) which was purified by silica gel chromatography (980 g; 4:1 hexanes:EtOAc as eluant). After evaporation of the appropriate fractions, the desired product (28.5 g) was isolated in 46% yield and used directly in the next step.

Step 3: The product of step 2 (28.1 g), NaOH (6.72 g), water (65 ml) and EtOH (130 ml) were mixed together at RT and heated at reflux for 1h. The resulting solution was cooled to RT and the volatile materials were removed in vacuo until a thick paste resulted. Water (20 ml) was added, the mixture was cooled to 0°C and conc. HCl (14.3 ml) was added dropwise with stirring. The resulting white precipitate was collected by filtration, washed with ice water (2 X 10 ml) and air dried with suction for 30 min. The resulting white solid was treated with toluene (2 x 20 ml), the solvent was removed in vacuo at 50°C and then dried under vacuum (1 mm Hg) for 18 h. The desired product (14.9 g) was isolated as a white solid in 63% yield, mp: 176-178°C. Elemental analysis of C₇H₈N₂O₂: calc'd C 55.26%, H 5.30%, N 18.41%; found: C 55.13%, H 5.44%, N 18.18%.

A second crop of product was isolated by evaporation of the aqueous filtrate (from above) to dryness and addition of water (20 ml). The resulting mixture was stirred at RT for 5 min, cooled in an ice bath and the precipitate formed was collected by filtration. The resulting solid was washed with ice water (2 X 5 ml) and dried as described above to give the product (4.68 g) as a cream colored solid to give a combined yield of 83%.

The following assays can be used to determine the CCR5 inhibitory and antagonistic activity of the compounds of the invention.

CCR5 Membrane Binding Assay:

- A high throughput screen utilizing a CCR5 membrane binding assay
- 5 identifies inhibitors of RANTES binding. This assay utilizes membranes prepared from NIH 3T3 cells expressing the human CCR5 chemokine receptor which have the ability to bind to RANTES, a natural ligand for the receptor. Using a 96-well plate format, membrane preparations are
- 10 incubated with ^{125}I -RANTES in the presence or absence of compound for one hour. Compounds are serially diluted over a wide range of 0.001ug/ml to 1 ug/ml and tested in triplicates. Reaction cocktails are harvested through glass fiber filters, and washed thoroughly. Total counts for replicates are averaged and data reported as the concentration required to inhibit 50
- 15 percent of total ^{125}I -RANTES binding. Compounds with potent activity in the membrane binding assay are further characterized in second day cell-based HIV-1 entry and replication assays.

HIV-1 Entry Assay:

- Replication defective HIV-1 reporter virions are generated by cotransfection of a plasmid encoding the NL4-3 strain of HIV-1 (which has
- 20 been modified by mutation of the envelope gene and introduction of a luciferase reporter plasmid) along with a plasmid encoding one of several HIV-1 envelope genes as described by Connor et al , *Virology*, 206 (1995), p. 935-944. Following transfection of the two plasmids by calcium phosphate precipitation, the viral supernatants are harvested on day 3 and a functional
- 25 viral titer determined. These stocks are then used to infect U87 cells stably expressing CD4 and the chemokine receptor CCR5 which have been preincubated with or without test compound. Infections are carried out for 2 hours at 37 °C, the cells washed and media replaced with fresh media containing compound. The cells are incubated for 3 days, lysed and
- 30 luciferase activity determined. Results are reported as the concentration of compound required to inhibit 50% of the luciferase activity in the control cultures.

HIV-1 Replication Assay:

- This assay uses primary peripheral blood mononuclear cells or the
- 35 stable U87-CCR5 cell line to determine the effect of anti-CCR5 compounds to block infection of primary HIV-1 strains. The primary lymphocytes are purified from normal healthy donors and stimulated *in vitro* with PHA and IL-2 three days prior to infection. Using a 96-well plate format, cells are pretreated with

drug for 1 hour at 37 °C and subsequently infected with an M-tropic HIV-1 isolates. Following infection, the cells are washed to remove residual inoculum and cultured in the presence of compound for 4 days. Culture supernatants are harvested and viral replication measured by determination of viral p24 antigen concentration.

Calcium Flux Assay:

Cells expressing the HIV coreceptor CCR5 are loaded with calcium sensitive dyes prior to addition of compound or the natural CCR5 ligand. Compounds with agonist properties will induce a calcium flux signal in the cell, while CCR5 antagonists are identified as compounds which do not induce signaling by themselves but are capable of blocking signaling by the natural ligand RANTES.

GTP γ S Binding Assay (secondary membrane binding assay):

A GTP γ S binding assay measures receptor activation by CCR5 ligands. This assay measures the binding of ³⁵S labeled-GTP to receptor coupled G-proteins that occurs as a result of receptor activation by an appropriate ligand. In this assay, the CCR5 ligand, RANTES, is incubated with membranes from CCR5 expressing cells and binding to the receptor activation (or binding) is determined by assaying for bound ³⁵S label. The assay quantitatively determines if compounds exhibit agonist characteristics by inducing activation of the receptor or alternatively antagonist properties by measuring inhibition of RANTES binding in a competitive or non-competitive fashion.

Chemotaxis Assay:

The chemotaxis assay is a functional assay which characterizes the agonist vs. antagonist properties of the test compounds. The assay measures the ability of a non-adherent murine cell line expressing human CCR5 (BaF-550) to migrate across a membrane in response to either test compounds or natural ligands (i.e., RANTES, MIP-1 β). Cells migrate across the permeable membrane towards compounds with agonist activity. Compounds that are antagonists not only fail to induce chemotaxis, but are also capable of inhibiting cell migration in response to known CCR5 ligands.

In the assay to determine inhibition of RANTES binding, compounds of the invention range in activity from a K_i of 0.5 to 2000 nM, with preferred compounds having a range of activity from 0.5 to 1000 nM, more preferably 0.5 to 500 nM, and most preferably 0.5 to 100 nM. The

results for preferred and representative compounds of formulas I and II in the test to determine inhibition of RANTES binding are given in the table below. In the table, "Ex. No." stands for "Example Number" and "nM" stands for "nanomolar."

Ex. No.	Ki (nM) Inhibition of RANTES binding
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
6V	0.8
7U	62.5
9D	588

5

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and

20

opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a
5 pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

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

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

Preferably the compound is administered orally.

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

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 10 mg to about 500 mg, preferably from about 25 mg to about 300 mg, more preferably from about 50 mg to about 250 mg, and most preferably from about 55 mg to about 200 mg,
25 according to the particular application.

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

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of
35 the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 100 mg/day to about 300 mg/day, preferably 150 mg/day to 250 mg/day, more preferably about 200 mg/day, in two to four divided doses.

The doses and dosage regimen of the NRTIs, NNRTIs, PIs and other agents will be determined by attending clinician in view of the approved doses and dosage regimen in the package insert or as set forth in the protocol taking into consideration the age, sex and condition of the patient and the severity of the HIV-1 infection.

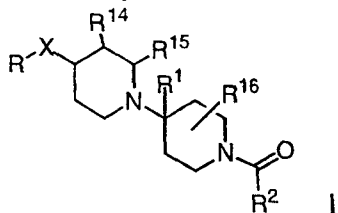
While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall

within the spirit and scope of the present invention.

2000-03-23

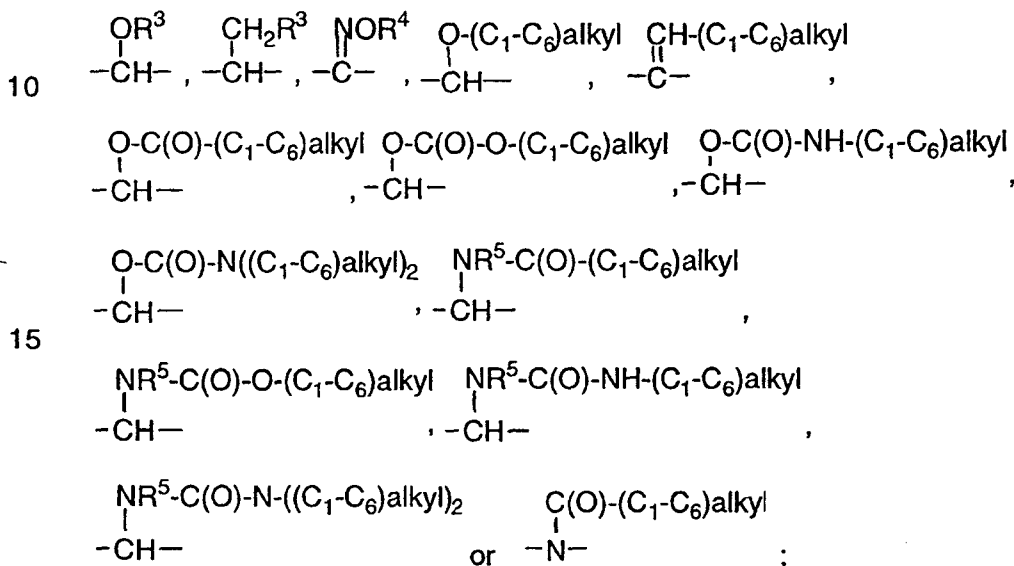
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating Human Immunodeficiency Virus comprising administering to a human in need of such treatment an effective amount of a CCR5 antagonist represented by the structural formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

X is $-C(R^{13})_2-$, $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)alkyl)-$,

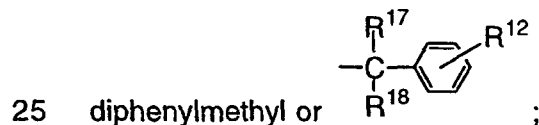


- 20 R and R¹⁹ are independently selected from the group consisting of R⁶-phenyl, R⁶-pyridyl, R⁶-thiophenyl and R⁶-naphthyl;

R¹ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or C₂-C₆ alkenyl;

R² is R⁷, R⁸, R⁹-phenyl; R⁷, R⁸, R⁹-substituted 6-membered heteroaryl; R⁷, R⁸, R⁹-substituted 6-membered heteroaryl N-oxide;

R¹⁰, R¹¹-substituted 5-membered heteroaryl; naphthyl; fluorenyl;



R³ is R¹²-phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl or thiazolyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, fluoro-C₁-C₆ alkyl, cyclopropylmethyl, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C(O)-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NH(C₁-C₆)alkyl or -CH₂C(O)-N((C₁-C₆)alkyl)₂;

82

1

R⁵ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl;

R⁶ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -CF₃, CF₃O- and CH₃SO₂-;

5 R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)-alkyl, halogen, -NH₂, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acyl, and -OCF₃;

R⁹ is hydrogen or R⁷;

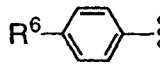
R¹⁰ is (C₁-C₆)-alkyl, -NH₂ or R¹²-phenyl;

10 R¹² is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆) alkyl and halogen;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl; and

15 R¹⁷ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl, or R¹⁷ and R¹⁸ together are a C₂-C₅ alkylene group and with the carbon to which they are attached form a spiro ring of 3 to 6 carbon atoms.

2. The method of claim 1 wherein R is R⁶-phenyl.

20 3. The method of claim 2 wherein R is .

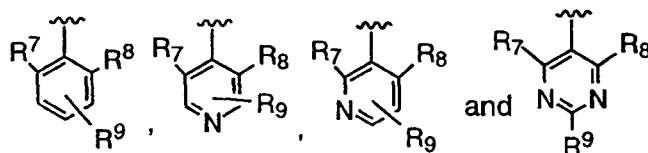
4. The method of claim 1 wherein X is -CHOR³ or -C(=NOR⁴)-.

25 5. The method of claim 5 wherein R³ is pyridyl or R⁴ is (C₁-C₆)-alkyl.

6. The method of claim 1 wherein R¹ is (C₁-C₆)-alkyl.

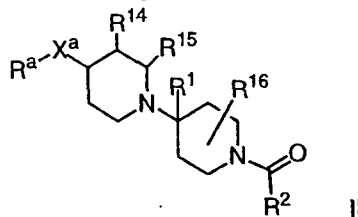
7. The method of claim 1 wherein R² is R⁷, R⁸, R⁹-phenyl, R⁷, R⁸, R⁹-pyridyl or an N-oxide thereof, or R⁷, R⁸, R⁹-pyrimidyl.

30 8. The method of claim 7 wherein R² is selected from the group consisting of



9. The method of claim 8 wherein R^7 and R^8 are selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, halogen, and $-NH_2$, and R^9 is hydrogen.

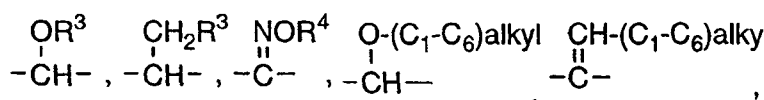
10. A compound represented by the structural formula II



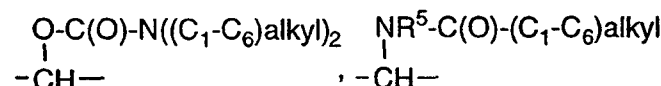
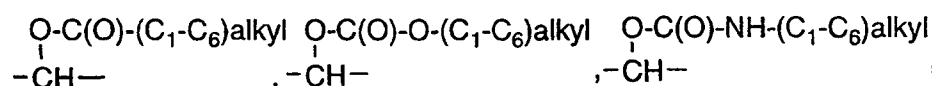
5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

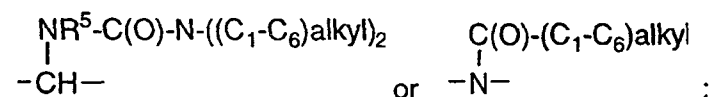
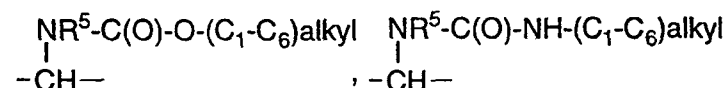
(1) X^a is $-C(R^{13})_2-$, $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)alkyl)-$,



10



15

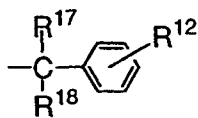


R^a is R^{6a} -phenyl, R^{6a} -pyridyl, R^{6a} -thiophenyl or R^{6a} -naphthyl;

R^1 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_2-C_6 alkenyl;

20

R^2 is R^7 , R^8 , R^9 -phenyl; R^7 , R^8 , R^9 -substituted 6-membered heteroaryl; R^7 , R^8 , R^9 -substituted 6-membered heteroaryl N-oxide; R^{10} , R^{11} -substituted 5-membered heteroaryl; naphthyl; fluorenyl;



diphenylmethyl or

R^3 is R^{10} -phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl or thiazolyl;

25

R^4 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, fluoro- C_1-C_6 alkyl, cyclopropylmethyl, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2-O-(C_1-C_6)alkyl$, $-CH_2C(O)-O-(C_1-C_6)alkyl$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)-NH(C_1-C_6)alkyl$ or $-CH_2C(O)-N((C_1-C_6)alkyl)_2$;

R⁵ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl;

R^{6a} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -CF₃ and CF₃O-;

5 R⁶ is independently selected from the group consisting of R^{6a} and CH₃SO₂-;

R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)-alkyl, halogen, -NH₂, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acyl, and -OCF₃;

R⁹ is hydrogen or R⁷;

10 R¹⁰ is (C₁-C₆)-alkyl, -NH₂ or R¹²-phenyl;

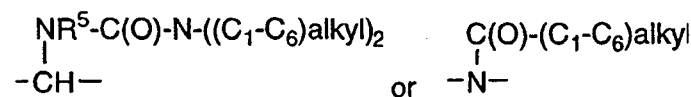
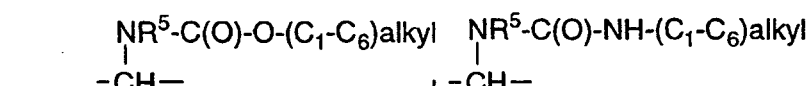
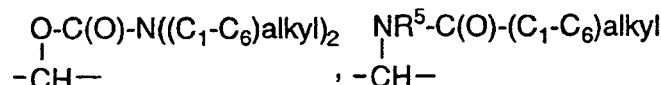
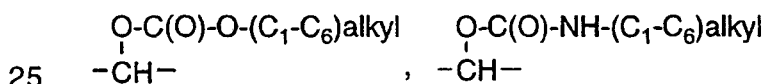
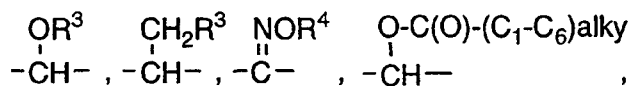
R¹² is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆) alkyl and halogen;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl;

15 R¹⁷ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl, or R¹⁷ and R¹⁸ together are a C₂-C₅ alkylene group and with the carbon to which they are attached form a spiro ring of 3 to 6 carbon atoms; and

20 (2): R¹⁹ is R⁶-phenyl, R⁶-pyridyl, R⁶-thiophenyl or R⁶-naphthyl; or

X^a is -C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, -N((C₁-C₆)-alkyl)-,



R^a is R^{6b}-phenyl, R^{6b}-pyridyl, R^{6b}-thiophenyl or R^{6b}-naphthyl;

R^{4a} is fluoro-C₁-C₆ alkyl, cyclopropylmethyl, -OCH₂CH₂OH,

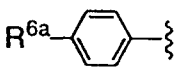
-OCH₂CH₂-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C(O)-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C(O)NH₂,
-CH₂C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl or -CH₂C(O)-N((C₁-C₆)alkyl)₂;

R^{6b} is CH₃SO₂-; and

R¹, R², R³, R⁵, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁹ are as defined in (1).

5

11. The compound of claim 10, formula II(1), wherein R^a is R^{6a}-phenyl.

12. The compound of claim 11 wherein R^a is 

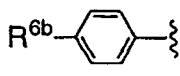
10 13. The compound of claim 10, formula II(1), wherein X^a is -CHOR³ or -C(=NOR⁴)-.

14. The compound of claim 13 wherein R³ is pyridyl or R⁴ is (C₁-C₆)alkyl.

15

15. The compound of claim 10, formula II, wherein R¹ is (C₁-C₆)alkyl.

16. The compound of claim 10, formula II(2), wherein R^a is R^{6b}-phenyl.

20 17. The compound of claim 16 wherein R^a is 

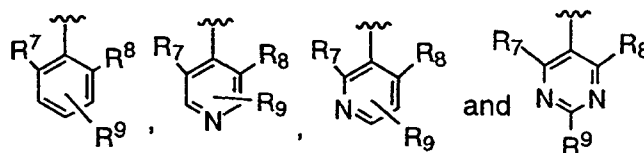
18. The compound of claim 10, formula II(2), wherein X^a is -CHOR³ or -C(=NOR^{4a})-.

25 19. The compound of claim 18 wherein R³ is pyridyl or R^{4a} is cyclopropylmethyl or trifluoroethyl.

20. The compound of claim 10 wherein R² is R⁷, R⁸, R⁹-phenyl; R⁷, R⁸, R⁹-pyridyl or an N-oxide thereof; or R⁷, R⁸, R⁹-pyrimidyl.

30

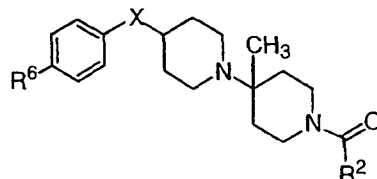
21. The compound of claim 20 wherein R² is selected from the group consisting of



22. The compound of claim 21 wherein R^7 and R^8 are selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, halogen, and $-NH_2$, and R^9 is hydrogen.

5

23. A compound selected from the group consisting of those represented by the formula



wherein R^6 , X and R^2 are as defined in the following table:

R^6	X	R^2
Br	$\begin{array}{c} OCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOOCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCONHCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br		
Br	$\begin{array}{c} OCOOCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCO(CH_2)_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCONHCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br		

07
28

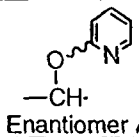
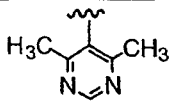
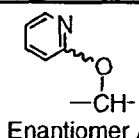
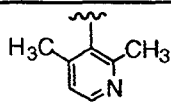
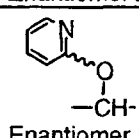
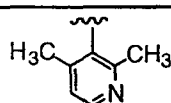
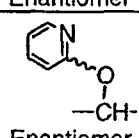
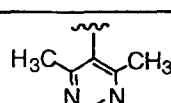
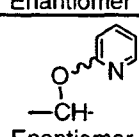
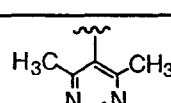
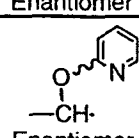
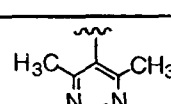
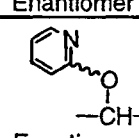
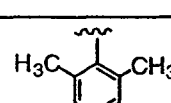
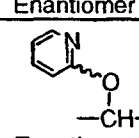
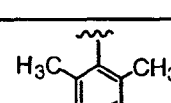
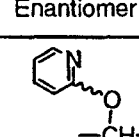
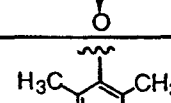
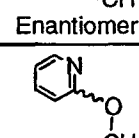
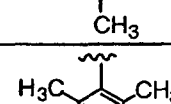
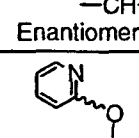
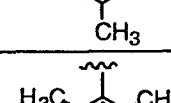
Br		
Br		
CH3SO2-		
Br		
Br		
Br		
Br		
H3CSO2-		
H3CSO2-		
F3C-		
H3CSO2-		
H3CSO2-		
F3CO-		
F3CO-		

000000 22150000

pp
of

F		
Cl		
F		
Br		
Br		
Br		
Br		
F3C-		
F3C-		
F3C-		
F		
Br		

554030-25750E60

Br	 Enantiomer A	
Br	 Enantiomer A	
Br	 Enantiomer B	
Br	 Enantiomer B	
F ₃ CO-	 Enantiomer A	
F ₃ CO-	 Enantiomer B	
F ₃ CO-	 Enantiomer A	
F ₃ CO-	 Enantiomer A	
F ₃ CO-	 Enantiomer A	
F ₃ CO-	 Enantiomer B	
Cl	 Enantiomer A	

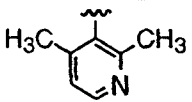
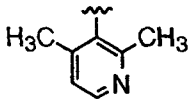
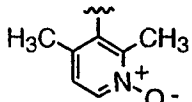
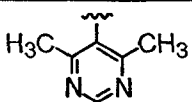
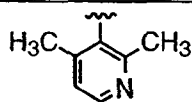
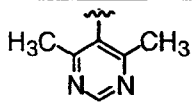
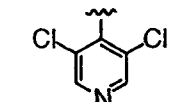
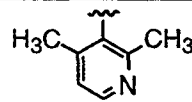
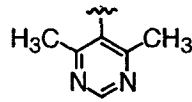
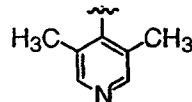
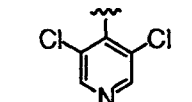
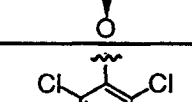
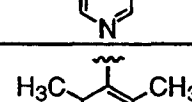
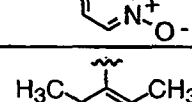
667050-675050

af

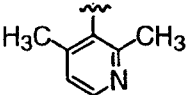
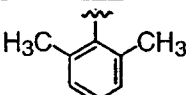
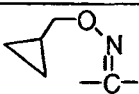
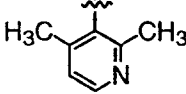
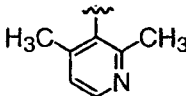
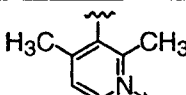
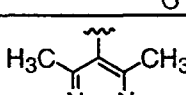
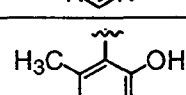
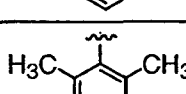
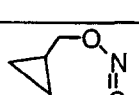
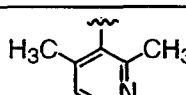
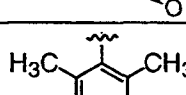
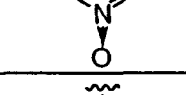
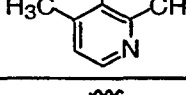
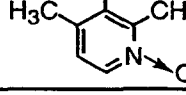
92
f

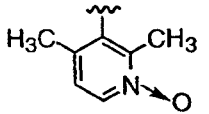
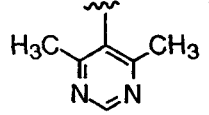
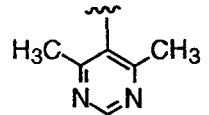
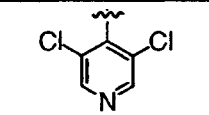
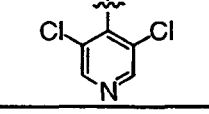
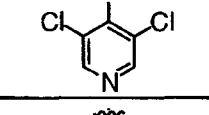
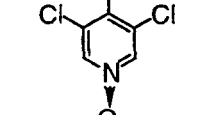
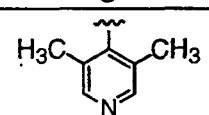
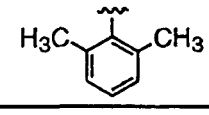
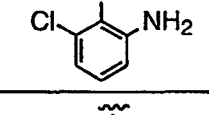
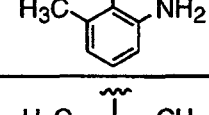
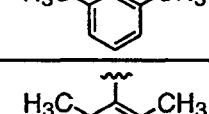
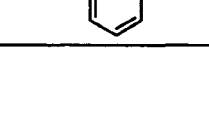
Cl	 Enantiomer A	
Cl	 Enantiomer B	
Cl	 Enantiomer B	
Br	 Z-isomer	
Br	 E-isomer	
Br	 Mixture E/Z	
Br	 Mixture E/Z	
Br	 CH ₃ CH ₂ O-N=C-	
Br	 N-methoxy-N-ethylacetamide	
Br	 N-methoxy-N-ethylacetamide	
Br	 N-methoxy-N-ethylacetamide	
Br	 N-methoxy-N-ethylacetamide	
Br	 N-methoxy-N-ethylacetamide	
Br	 N-methoxy-N-ethylacetamide	

000000 000000 000000

Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{OCH}_2\text{CH}_3-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
F ₃ CO-	 Z-isomer	
F ₃ CO-	 E-isomer	
Br		
Br		
Br		

Br	$\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br		
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$		
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

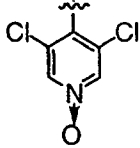
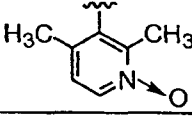
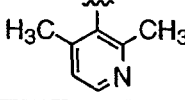
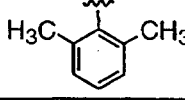
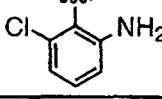
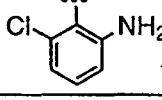
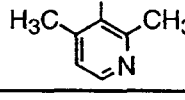
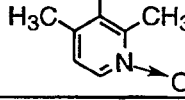
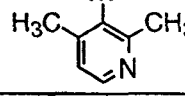
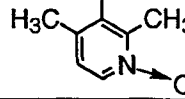
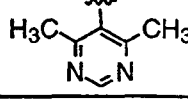
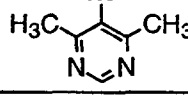
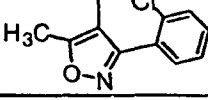
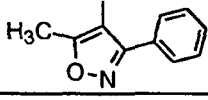
F ₃ CO-		
F ₃ C-	 E isomer	
F ₃ C-		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-	 E isomer	
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-		

9A
96

F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$ E isomer	
F ₃ CO-	$\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

90

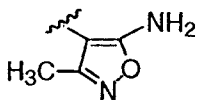
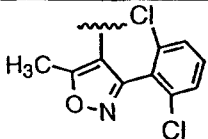
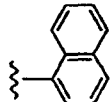
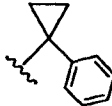
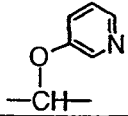
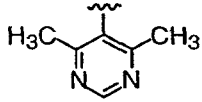
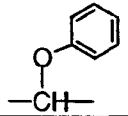
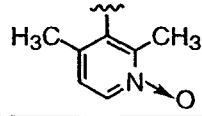
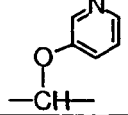
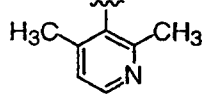
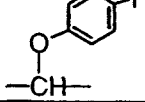
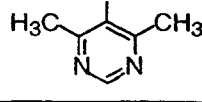
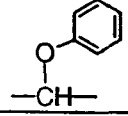
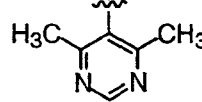
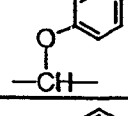
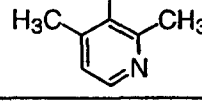
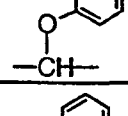
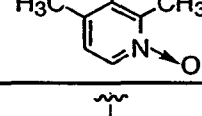
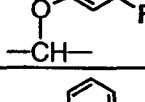
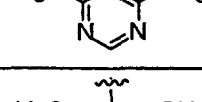
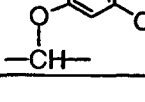
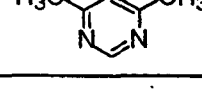
96

F_3CO-	$CH_3(CH_2)_2O$ $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
F_3CO-	$CH_3(CH_2)_2O$ $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
$\begin{array}{c} O \\ // \\ O-S-CH_3 \\ // \\ O \end{array}$	CH_3O $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
$\begin{array}{c} O \\ // \\ O-S-CH_3 \\ // \\ O \end{array}$	$\begin{array}{c} N-OCH_3 \\ \diagup \\ -C- \end{array}$	
$\begin{array}{c} O \\ // \\ O-S-CH_3 \\ // \\ O \end{array}$	$\begin{array}{c} N-OCH_3 \\ \diagup \\ -C- \end{array}$	
Br	CH_3O $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
$\begin{array}{c} O \\ // \\ O-S-CH_3 \\ // \\ O \end{array}$	CH_3CH_2O $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
$\begin{array}{c} O \\ // \\ O-S-CH_3 \\ // \\ O \end{array}$	CH_3CH_2O $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
$\begin{array}{c} O \\ // \\ O-S-CH_3 \\ // \\ O \end{array}$	CH_3O $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
$\begin{array}{c} O \\ // \\ O-S-CH_3 \\ // \\ O \end{array}$	CH_3O $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
F_3C-	CH_3CH_2O $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
$\begin{array}{c} O \\ // \\ O-S-CH_3 \\ // \\ O \end{array}$	CH_3O $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ -C- \end{array}$	
Br	$-CH_2-$	
Br	$-CH_2-$	

SECRET

19

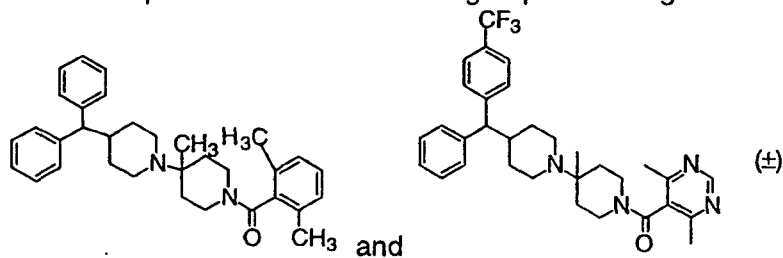
100
H

Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br		
CH ₃ SO ₂ -		
Br		
Br		
F		
F		
F		
Br		
Cl		

20150260

F ₃ C-		
CH ₃ SO ₂ -		
CH ₃ SO ₂ -		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
CH ₃ SO ₂ -		
CH ₃ SO ₂ -		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		

24. A compound selected from the group consisting of



5

10

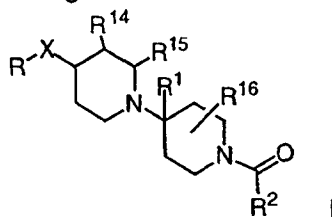
15

20

[illegible]

ABSTRACT

The use of CCR5 antagonists of the formula



5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

X is -C(R¹³)₂-, -C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, -N(alkyl)-, -N(C(O)alkyl)-,

10 $\begin{array}{ccccccc} \text{OR}^3 & \text{CH}_2\text{R}^3 & \text{NOR}^4 & \text{O-alkyl} & \text{CH-alkyl} & \text{O-C(O)-N(alkyl)}_2 \\ | & | & || & | & | & | \\ -\text{CH}- & -\text{CH}- & -\text{C}- & -\text{CH}- & -\text{C}- & -\text{CH}- \end{array}$,

10 $\begin{array}{ccccccc} \text{O-C(O)-alkyl} & \text{O-C(O)-O-alkyl} & \text{O-C(O)-NH-alkyl} & \text{NR}^5\text{-C(O)-alkyl} \\ | & | & | & | \\ -\text{CH}- & -\text{CH}- & -\text{CH}- & -\text{CH}- \end{array}$,

$\begin{array}{ccccccc} \text{NR}^5\text{-C(O)-O-alkyl} & \text{NR}^5\text{-C(O)-NH-alkyl} & \text{NR}^5\text{-C(O)-N-(alkyl)}_2 \\ | & | & | \\ -\text{CH}- & -\text{CH}- & \text{or } -\text{CH}- \end{array}$;

15 R and R¹⁹ are phenyl, pyridyl, thiophenyl or naphthyl, all optionally substituted;

R¹ is hydrogen, alkyl or alkenyl;

R² is phenyl or heteroaryl, both optionally substituted, naphthyl, fluorenyl, diphenylmethyl or optionally substituted phenyl alkyl;

20 R³ is optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl or thiazolyl;

R⁴ is hydrogen, alkyl, fluoro-alkyl, cyclopropylmethyl, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂-O-alkyl, -CH₂C(O)-O-alkyl, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NHalkyl or -CH₂C(O)-N(alkyl)₂; and

25 R⁵, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are hydrogen or alkyl for the treatment of HIV is disclosed, as well as novel compounds, pharmaceutical compositions comprising the novel compounds, and the combination of the CCR5 antagonists of the invention in combination with antiviral agents useful in the treatment of HIV.

104
145

DECLARATION AND POWER OF
ATTORNEY FOR PATENT APPLICATION

Attorney's Docket No. IN01031

As a below-named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name;

I believe I am the original, first sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

PIPERIDINE DERIVATIVES USEFUL AS CCR5 ANTAGONISTS

the specification of which

☒ is attached hereto.

☐ was filed on _____ as Application Serial No. _____

and was amended on _____ (if applicable).

☐ was filed on _____ as PCT International Application No. _____

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the patentability of this application in accordance with Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a).

I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code, §119(a)-(d) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

Prior Foreign Application(s):

Priority Claimed

(Number)

(Country)

(Day/Month/Year Filed)

Yes or No

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §119(e) of any United States provisional application(s) listed below:

(Application Number)

(Filing Date)

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, §112, I acknowledge the duty to disclose material information as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a) which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

(Application Serial No.)

(Filing Date)

(Status - patented, pending, abandoned)

Power of Attorney: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in Patent and Trademark Office connected therewith. (List name and registration number.)

Carl W. Battle	Reg. No. 30731	John J. Maitner	Reg. No. 25636
Edwin P. Ching	Reg. No. 34090	Joseph T. Majka	Reg. No. 30570
Eric S. Dicker	Reg. No. 31699	Arthur Mann	Reg. No. 35598
Norman C. Dulak	Reg. No. 31608	Edward H. Mazer	Reg. No. 27573
Cynthia L. Foulke	Reg. No. 32364	Jaye P. McLaughlin	Reg. No. 41211
Robert A. Franks	Reg. No. 28605	Sheela Mohan-Peterson	Reg. No. 41201
James M. Gould	Reg. No. 33702	Richard B. Murphy	Reg. No. 35296
Richard J. Grochala	Reg. No. 31518	James R. Nelson	Reg. No. 27929
Thomas D. Hoffman	Reg. No. 28221	Immac J. Thampoe	Reg. No. 36322
Henry C. Jeanette	Reg. No. 30856	Paul A. Thompson	Reg. No. 35385
Susan Lee	Reg. No. 30653	Donald W. Wyatt	Reg. No. 40,879
Anita W. Magatti	Reg. No. 29825	Palaiyur S. Kalyanaraman	Reg. No. 34,634

Send Correspondence to:	Direct Telephone Calls to:
Name: Anita W. Magatti Schering-Plough Corporation Patent Department, K-6-1, 1990 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, New Jersey 07033-0530	Name: Anita W. Magatti Telephone No.: (908) 298-5067 Facsimile No.: (908) 298-5388

FULL NAME OF 1ST OR SOLE INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	Baroudy	Bahige	M.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	Westfield	New Jersey	United States of America
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	706 Central Avenue	Westfield	New Jersey/07090/USA

FULL NAME OF 2ND JOINT INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	Clader	John	W.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	Cranford	New Jersey	United States of America
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	428 North Union Avenue	Cranford	New Jersey/07016/USA

FULL NAME OF 3RD JOINT INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	Josien	Hubert	B.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	Jersey City	New Jersey	France
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	5441 Washington Boulevard	Jersey City	New Jersey/07310/USA

105 11/11

106
Hf

FULL NAME OF 4TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME McCombie	FIRST GIVEN NAME Stuart	SECOND GIVEN NAME W.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY Caldwell	STATE OR FOREIGN COUNTRY New Jersey	COUNTRY OF CITIZENSHIP United Kingdom
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 28 Hanford Place	CITY Caldwell	STATE & ZIP CODE/COUNTRY New Jersey/07006/USA

FULL NAME OF 5TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME McKittrick	FIRST GIVEN NAME Brian	SECOND GIVEN NAME A.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY Bloomfield	STATE OR FOREIGN COUNTRY New Jersey	COUNTRY OF CITIZENSHIP United States of America
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 67 Laurel Avenue	CITY Bloomfield	STATE & ZIP CODE/COUNTRY New Jersey/07003/USA

FULL NAME OF 6TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME Miller	FIRST GIVEN NAME Michael	SECOND GIVEN NAME W.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY Westfield	STATE OR FOREIGN COUNTRY New Jersey	COUNTRY OF CITIZENSHIP United States of America
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 1017 South Avenue	CITY Westfield	STATE & ZIP CODE/COUNTRY New Jersey/07090/USA

FULL NAME OF 7TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME Neustadt	FIRST GIVEN NAME Bernard	SECOND GIVEN NAME R.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY West Orange	STATE OR FOREIGN COUNTRY New Jersey	COUNTRY OF CITIZENSHIP United States of America
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 24 Brook Place	CITY West Orange	STATE & ZIP CODE/COUNTRY New Jersey/07052/USA

FULL NAME OF 8TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME Palani	FIRST GIVEN NAME Anandan	SECOND GIVEN NAME
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY Kenilworth	STATE OR FOREIGN COUNTRY New Jersey	COUNTRY OF CITIZENSHIP India
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 2015 Galloping Hill Road	CITY Kenilworth	STATE & ZIP CODE/COUNTRY New Jersey/07033/USA

SECRET

FULL NAME OF 9TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	Steensma	Ruo	
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	Weehawken	New Jersey	China
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	3 50th Street	Weehawken	New Jersey/07087/USA

FULL NAME OF 10TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	Tagat	Jayaram	R.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	Westfield	New Jersey	United States of America
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	133 Boynton Court	Westfield	New Jersey/07090/USA

FULL NAME OF 11TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	Vice	Susan	F.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	Mountainside	New Jersey	United States of America
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	1144 Sawmill Road	Mountainside	New Jersey/07092/USA

I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Signature of First Inventor	Signature of Second Inventor	Signature of Third Inventor
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Date	Date	Date
5/4/99	5/4/99	05/04/99
Signature of Fourth Inventor	Signature of Fifth Inventor	Signature of Sixth Inventor
	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Date	Date	Date
	May 4, 1999	05/04/99
Signature of Seventh Inventor	Signature of Eighth Inventor	Signature of Ninth Inventor
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Date	Date	Date
May 4, 1999	May 4, 1999	May 4, 1999
Signature of Tenth Inventor	Signature of Eleventh Inventor	
	<i>[Signature]</i>	
Date	Date	
	May 4, 1999	

107-2345678

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 objetiva 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.

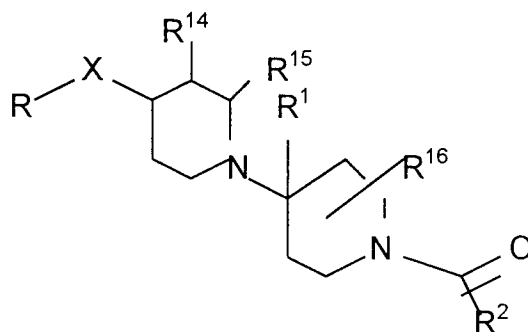
Los derivados piperidina relacionados que son antagonistas muscarínicos y que son útiles en los tratamientos de los desórdenes cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer, han sido descritos en las patentes norteamericanas 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 5.952.349; y 5.977.138.

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 multidroga no eliminan el HIV-1 y el tratamiento a largo término usualmente da como resultado

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

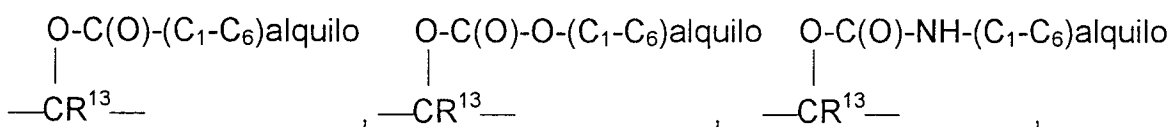
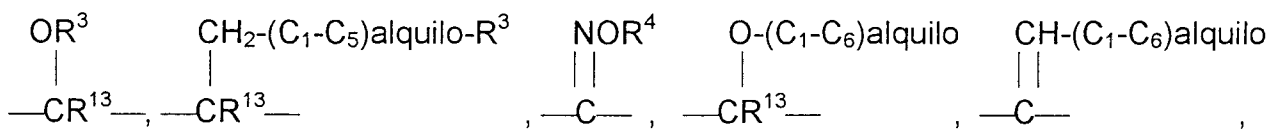
COMPENDIO DE LA INVENCION

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:

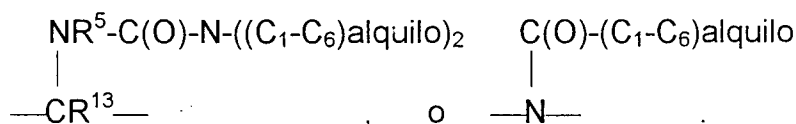
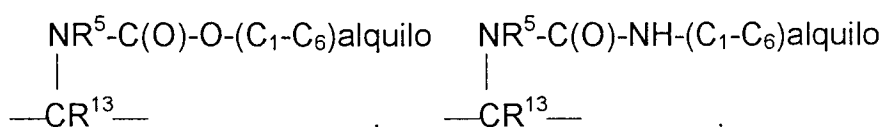
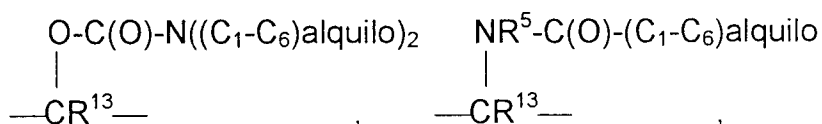


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde

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



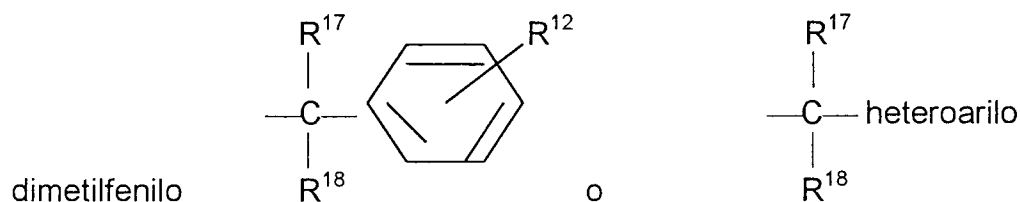
111
77



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;



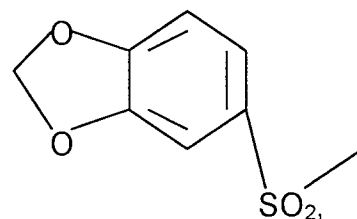
R³ es R⁶-fenilo, R⁶-heteroarilo o R⁶-naftilo;

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;

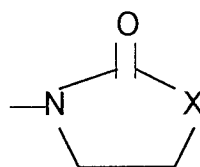
R⁵ y R¹¹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste
en hidrógeno y (C₁-C₆)-alquilo;

112
//

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



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



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 $(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CONR^{20}R^{21}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CO_2R^{20}$, $Si(CH_3)_3$ o $-B(OC(CH_3)_2)_2$;

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

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

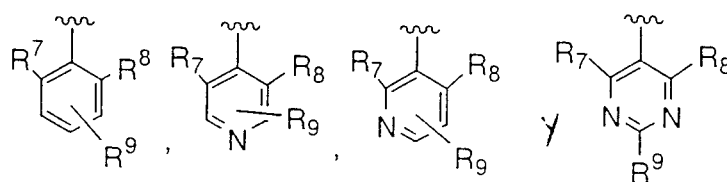
R^{19} es R^6 -fenilo, R^6 -heteroarilo, R^6 -naftilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , (C_3-C_{10}) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo o (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo;

R^{20} , R^{21} y R^{22} 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.

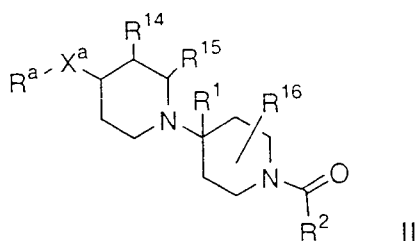
Se prefieren los compuestos de la fórmula I en los cuales R es R^6 -fenilo, especialmente aquellos en los cuales R^6 es un sustituyente único y especialmente aquellos en los que el substituyente R^6 está en la posición 4. Asimismo, se prefieren los compuestos de fórmula I en los cuales R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son cada uno, hidrógeno o metilo, especialmente hidrógeno. También se prefieren los compuestos de la fórmula I en los cuales x es $-CHOR^3$, $-C(R^{13})(R^{19})-$ o $-C(=NOR^4)-$; una definición preferida para R^3 es piridilo especialmente 2-piridilo, una definición preferida para R^4 es (C_1-C_6) alquilo, especialmente metilo, etilo o isopropilo, una definición preferida para R^{13} es hidrógeno y la definición preferida para R^{19} es R^6 -fenilo. Para los compuestos de la fórmula I, R^1 es preferiblemente (C_1-C_6) 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:

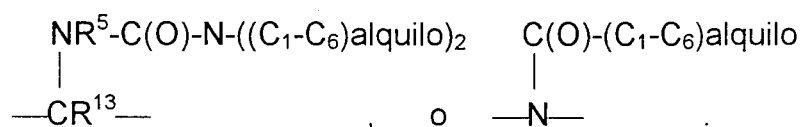
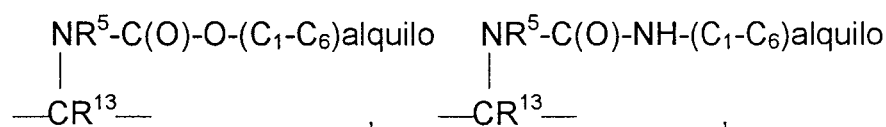
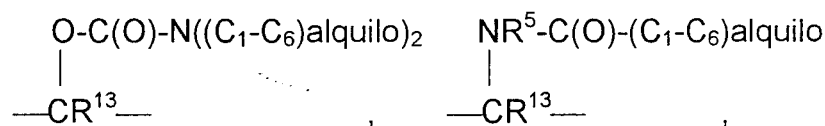
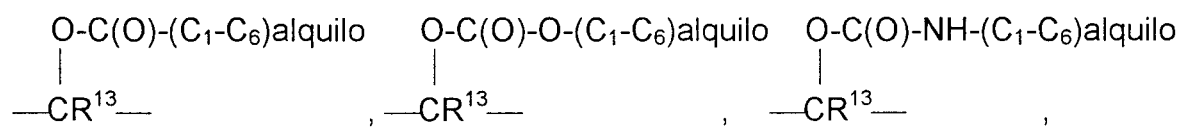
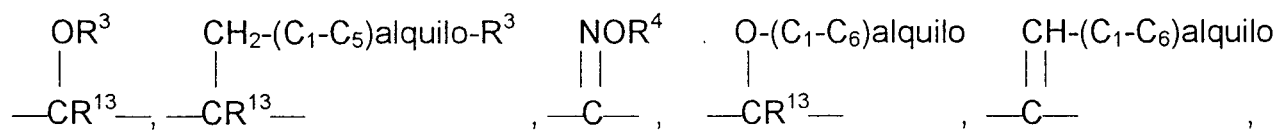


Los sustituyentes R^7 y R^8 preferidos son: (C_1-C_6) alquilo, especialmente metilo; halógeno, especialmente cloro; y $-NH_2$; un sustituyente R^9 preferido es hidrógeno.

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



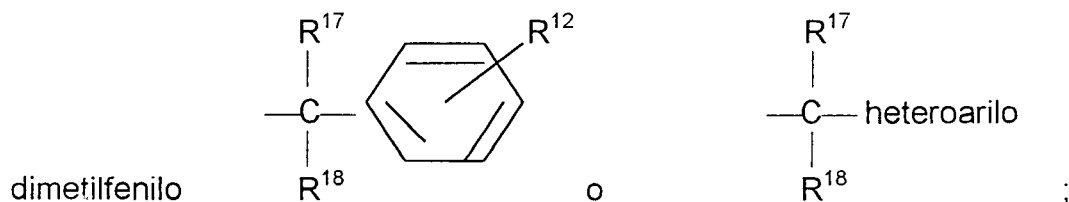
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde

115
#

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

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 ;

R^2 es R^7 , R^8 , R^9 -fenilo; R^7 , R^8 , R^9 -heteroarilo sustituido de 6 miembros; R^7 , R^8 , R^9 -N-óxido de heteroarilo sustituido de 6 miembros; R^{10} , R^{11} -heteroarilo sustituido de 5 miembros; naftilo, fluorenilo;



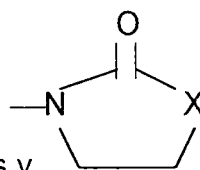
116
A

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_6) 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, $-OSO_2CF_3$, hidroxil- (C_1-C_6) alquilo, $-CONR^{20}R^{21}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1-C_6)$ 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;

117
10
7

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.

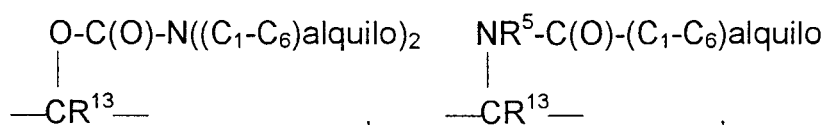
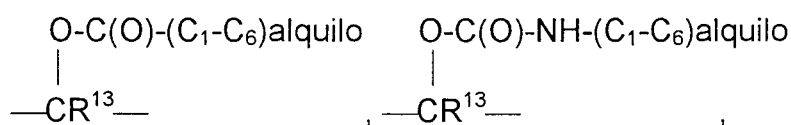
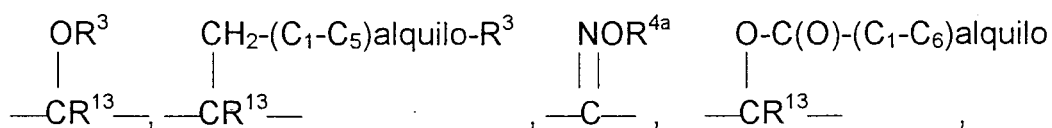
R^{19} es R^6 -fenilo, R^6 -heteroarilo, R^6 -naftilo, cicloalquilo C_6-C_{10} , (C_3-C_{10}) cicloalquilo, (C_1-C_6) alquilo o (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo;

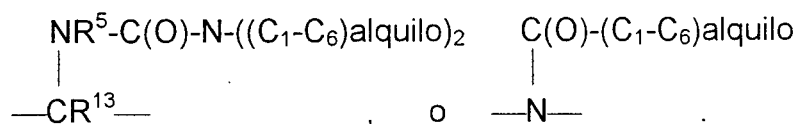
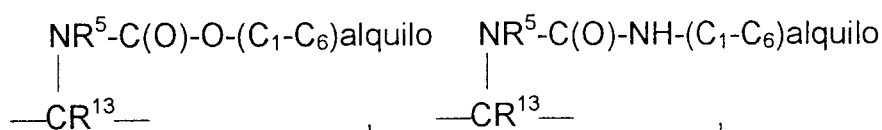
R^{20} , R^{21} y R^{18} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ; y

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

(2):

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



118
121

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^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 -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

120
127

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.

Alquenilo representa cadena de carbono C₂-C₆ 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)-, (C₃-C₇)cicloalquilo-C(O)-, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo-C(O)-, y heteroarilo-C(O)-, donde alquilo y heteroarilo son tal como se definen aquí; arilo es R¹²-fenilo o R¹²-naftilo; y aralquilo es aril-(C₁-C₆)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 pi 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. Cundo 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

122
121

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.

123
124

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

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

125
121

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 CRIXIVAN de Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004; nelfnavir (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 hidroxíurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yisum Project N° 11607. Hidroxíurea (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

Fio
8
12/

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,

127
128

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.

129
13

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 diluída apropiadas tal como NaOH acuosa diluída, 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

131
1731

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.

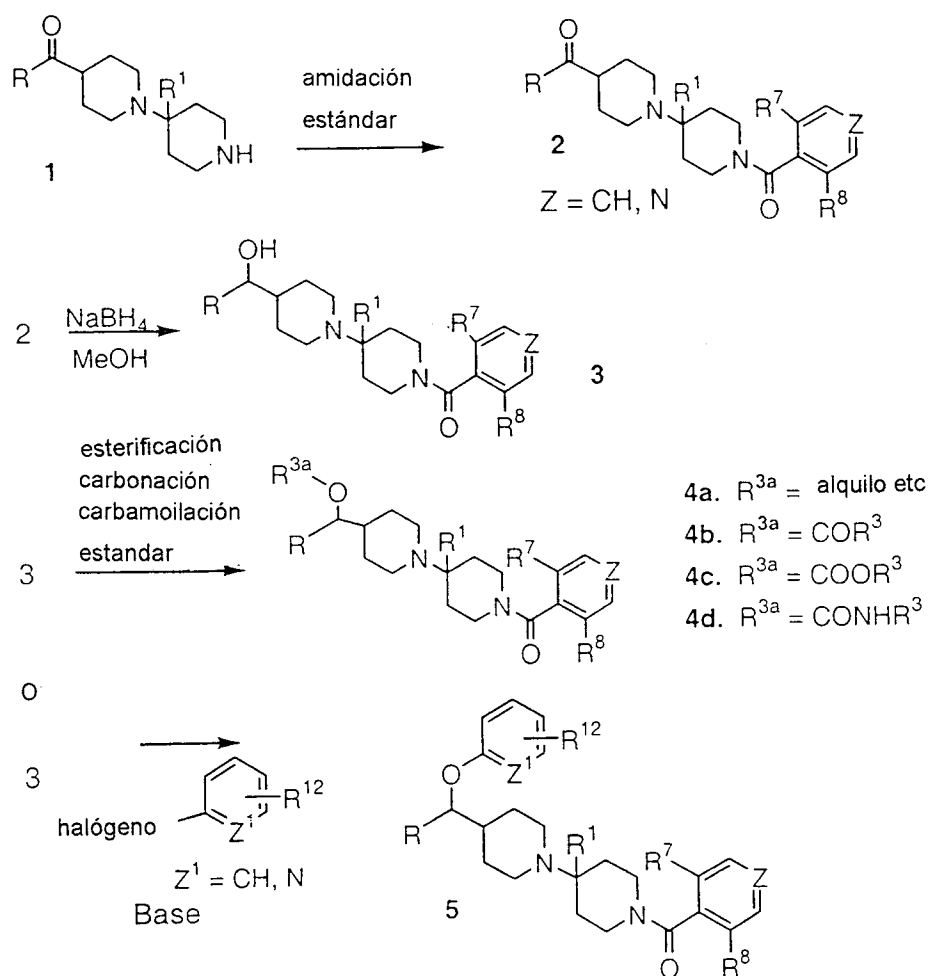
Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en el arte, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en los siguientes esquemas de reacción, mediante los métodos descritos en los ejemplos siguientes, y utilizando los métodos descritos en las Patentes Norteamericanas 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-hidroxi-benzotriazol (HOBt); ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA); trietilamina (Et₃N); éter dietílico (Et₂O); 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-diisopropiletilamina (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 CHO(C=O)-(C₁-C₆)- alquil CHO(C=O)-(C₁-C₆)alcoxi, CHO(C=O)-NH(C₁-C₆)alquilo, CHNR⁵(C=O)-(C₁-C₆)alquilo, CHNR⁵(C=O)(C₁-C₆)alcoxi, CHNR⁵(C=O)-NH-(C₁-C₆)alquilo ó -CHOR³ (y donde R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno) se prepararon de acuerdo a los Esquemas 1-4:

132
131

Esquema 1

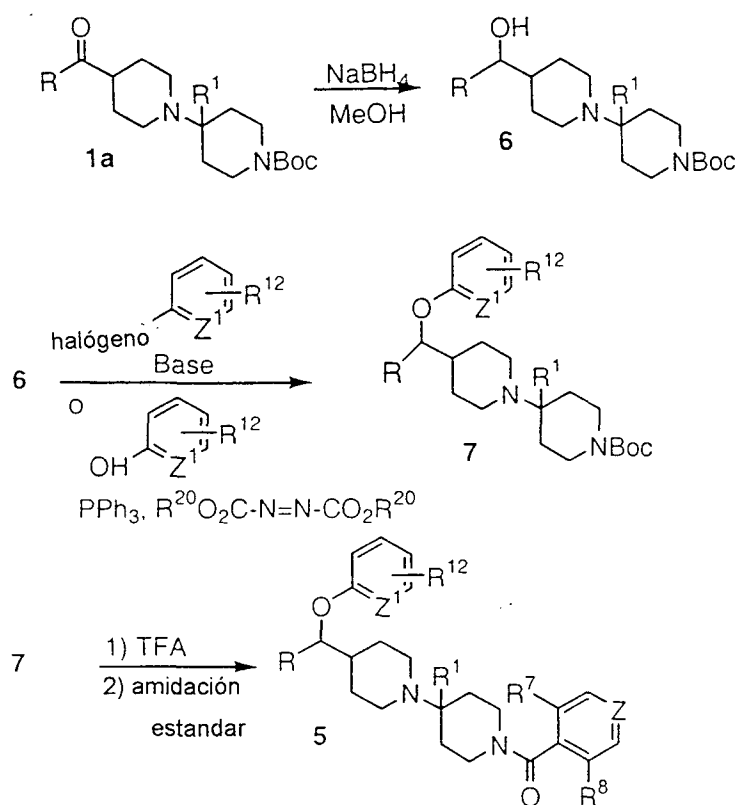


Los compuestos de la fórmula 3, donde R, R^7 y R^8 son tal como se han definido para la fórmula I, Z es CH ó N, y R^1 es un grupo alquilo tal como metilo se prepararon tal como se describió en el Esquema 1. La cetona 1, la síntesis de la cual ha sido descrita en WO98/05292, fue sometida a amidación standard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

133
135

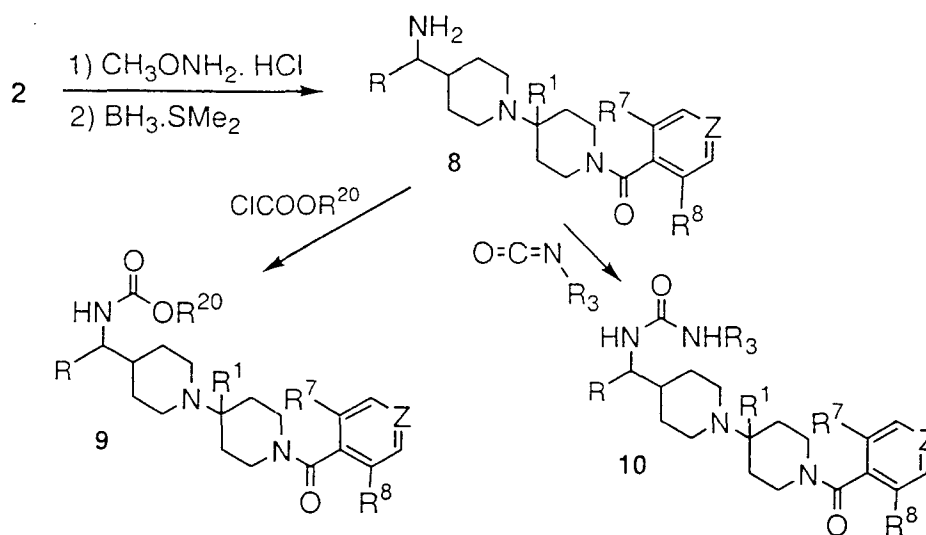
EDCI ó DEC, y HOBt, ó ArCOCl , donde Ar es R^7 , R^8 - fenilo o piridilo substituído seguido de reducción con NaBH_4 para obtener 3. La derivatización de la porción hidroxilo libre con haluros de alquilo, cloruros de acilo, (R^3COCl), cloroformatos de alquilo (ClCOOR^3) e isocianidas ($\text{O}=\text{C}=\text{NR}^3$) 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



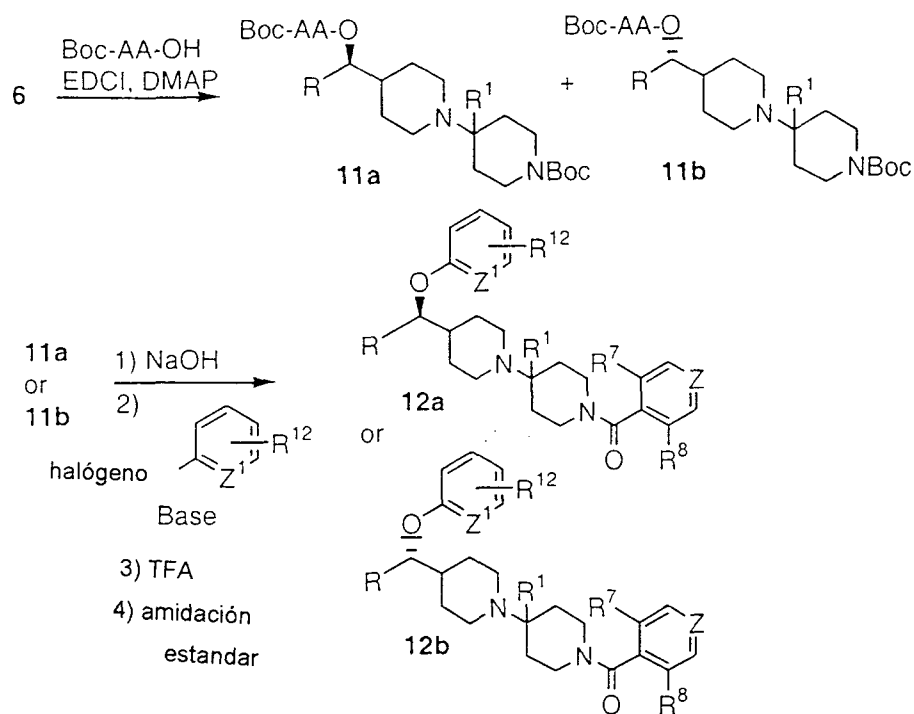
Alternativamente, los compuestos de fórmula 5 pueden prepararse por reducción de la N-Boc cetona 1a al alcohol 6 primero, seguido de funcionalización del grupo hidroxilo libre con un arilo halógeno sustituido en presencia de una base tal como se muestra en el Esquema 2, o mediante un arilo o heteroarilo hidroxisustituido (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, R¹, R⁷, R⁸ y Z son tal como se describen en el Esquema 1, se prepararon por conversión de la cetona 2 a un grupo oxima con CH₃ONH₂HCl, y reducción con BH₃.S(CH₃)₂ para proveer la amina 8. La derivatización de la porción amina libre con un cloroformiato de alquilo (ClCOOR²⁰, donde R²⁰ es alquilo C₁-C₆) o un isocianuro (OOCN³) proporciona los compuestos carbamato 9 y los compuestos urea 10, respectivamente.

Esquema 4

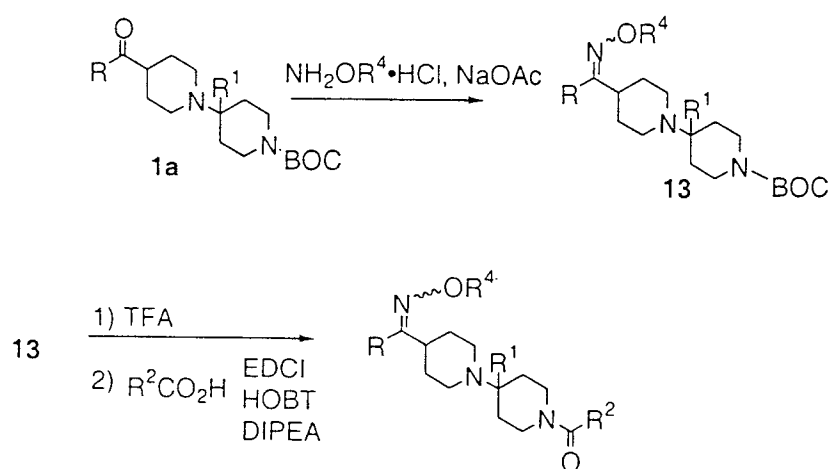


136
13

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 descrita 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.

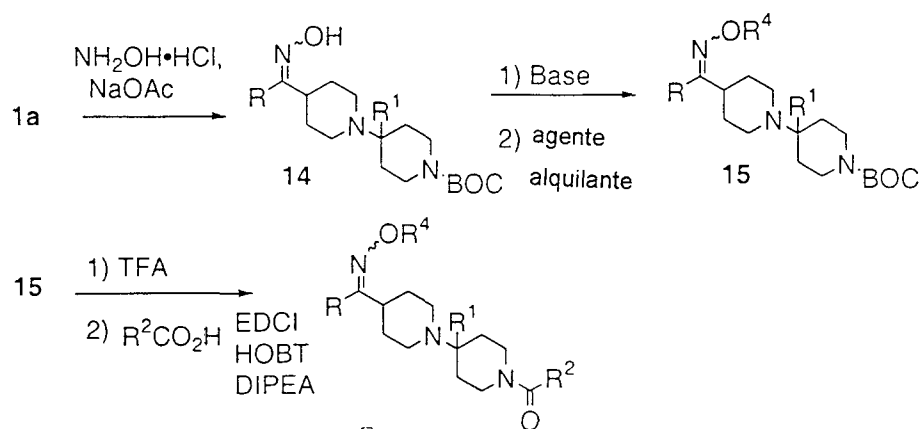
Esquema 5:



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.

137
13

La mezcla resultante de las oximas Z- y E-O-substituídas 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 trifluoracético, y la amina resultante es acoplada a un ácido bajo condiciones standard para obtener un compuesto de fórmula I ó II.

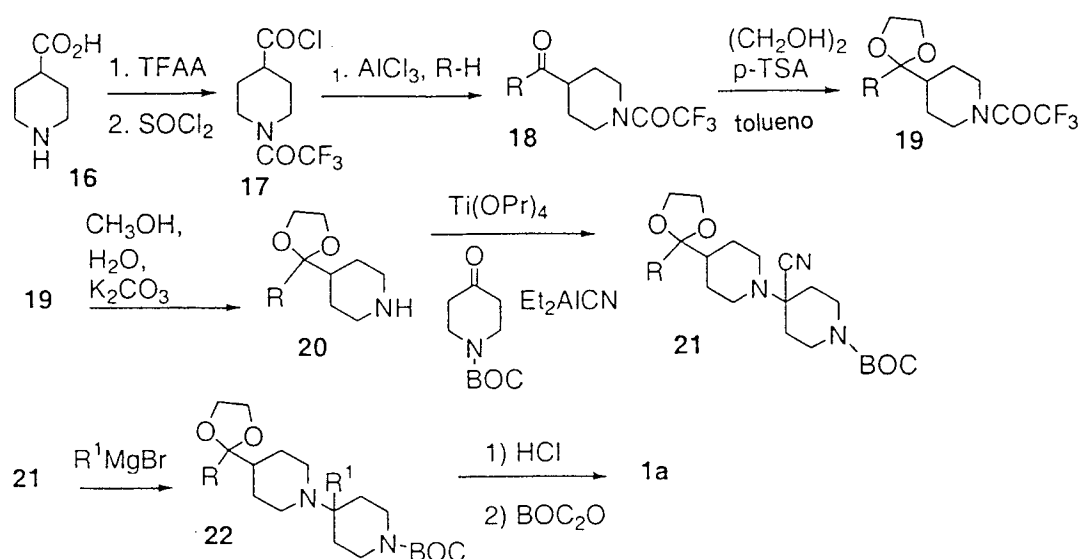
Esquema 6:

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-sustituída deseada.

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

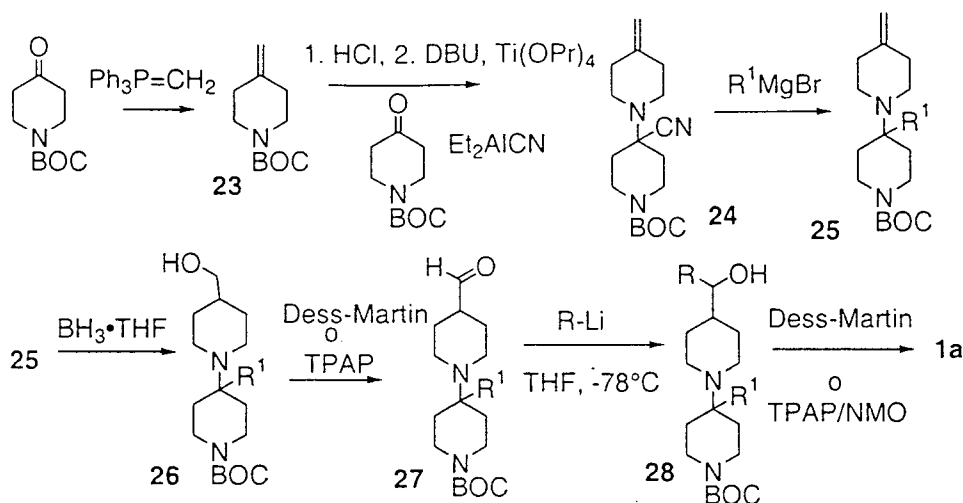
Esquema 7



En el Esquema 7, la condensación Friedel-Crafts de cloruro de N-trifluoracetil-isonipecotoílo 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-trifluoroacetilo 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 (R^1Mg -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.

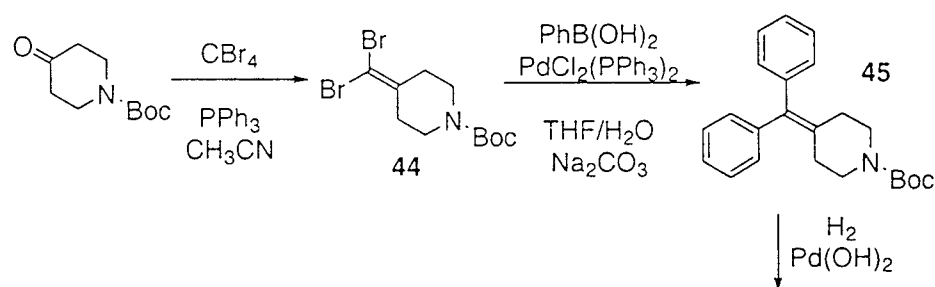
Esquema 8

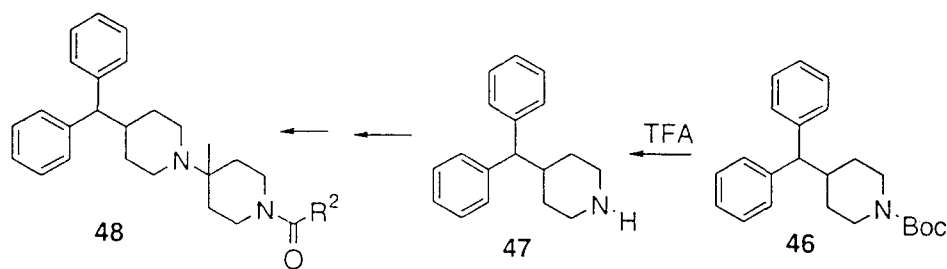


Alternativamente, 23, preparado a través de la olefinación de Wittig de la N-BOC piperidona (Chen et al, Tetrahedron Lett., 37, 30 (1996), 5233-5234), es transformada a los intermediarios 25 por analogía con el procedimiento descrito en el Esquema 7. 25 se convierte al alcohol 26 mediante hidroboración/oxidación. 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} .

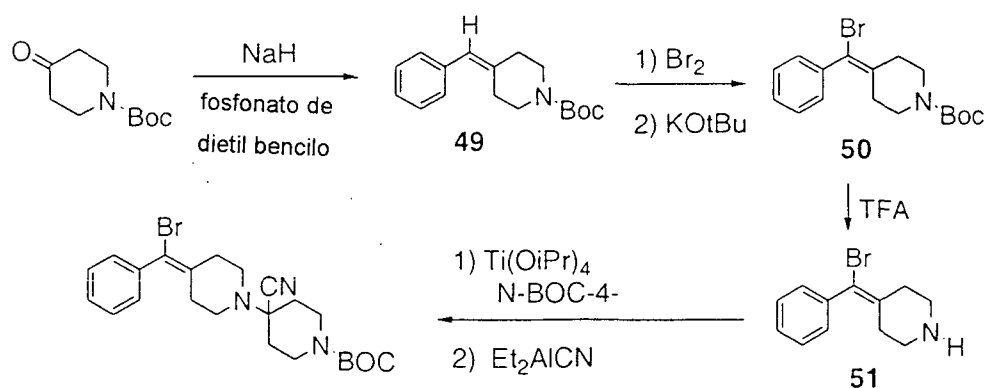
Esquema 9

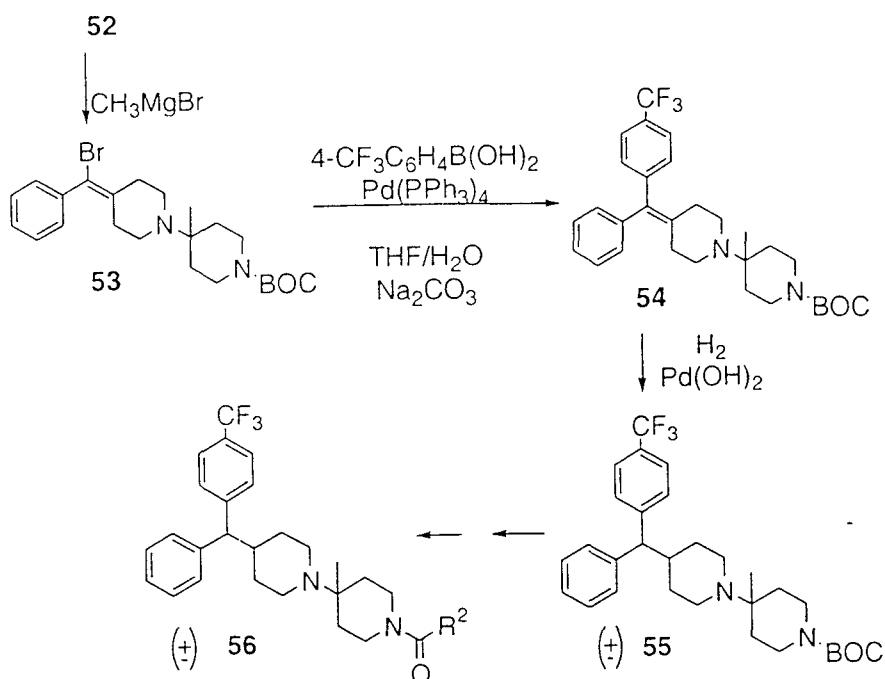




La N-BOC-4-piperidona se trata con CBr₄ para obtener el compuesto dibromo de la fórmula 44, el cual es luego tratado con ácido fenilborónico para obtener la difenilmetilen-piperidina BOC de fórmula 45. El enlace metileno se reduce usando condiciones convencionales para obtener la difenilmetil-piperidina 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 R²COOH y agentes de acoplamiento tales como EDCI, HOBT y una base, para obtener los compuestos de fórmula 48.

Esquema 10

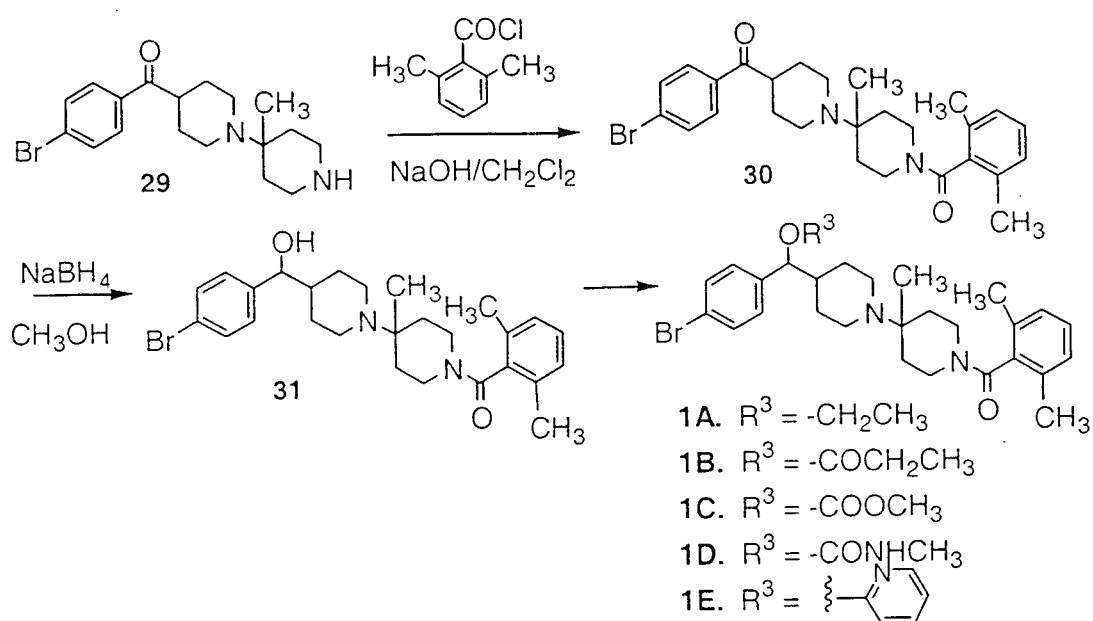




La N-BOC-4 piperidona se trata con un reactivo tal como bencilfosfonato de dietilo para obtener la fenilmetilen-piperidina de la fórmula 49, la cual es luego bromada para obtener la bromofenilmetileno-piperidina de la fórmula 50. El grupo protector BOC se remueve utilizando condiciones convencionales, 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-dimetilbenzoílo (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.

144
171

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 ioduro 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

145

(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

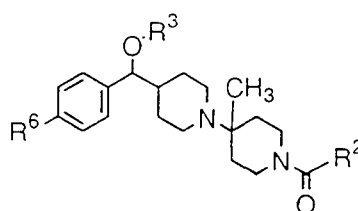
d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.55-2.10 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.95 (s, 3H); HRMS (MH^+) 556.2169.

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:

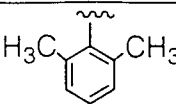
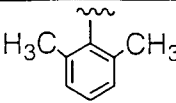
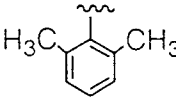
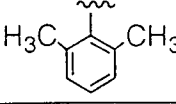
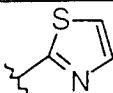
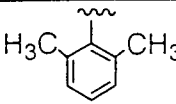
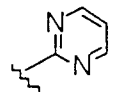
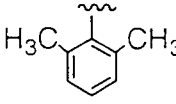
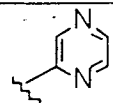
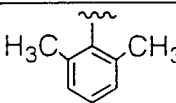
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (m, 1H), 7.47 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95-7.15 (m, 3H), 6.65-6.80 (m, 2H), 5.74 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.65-3.05 (m, 3H), 2.22 y 2.23 (s, 3H), 1.60-2.15 (m, 5H), 1.10-1.50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

Usando procedimientos similares, se prepararon compuestos de la siguiente estructura



147
17

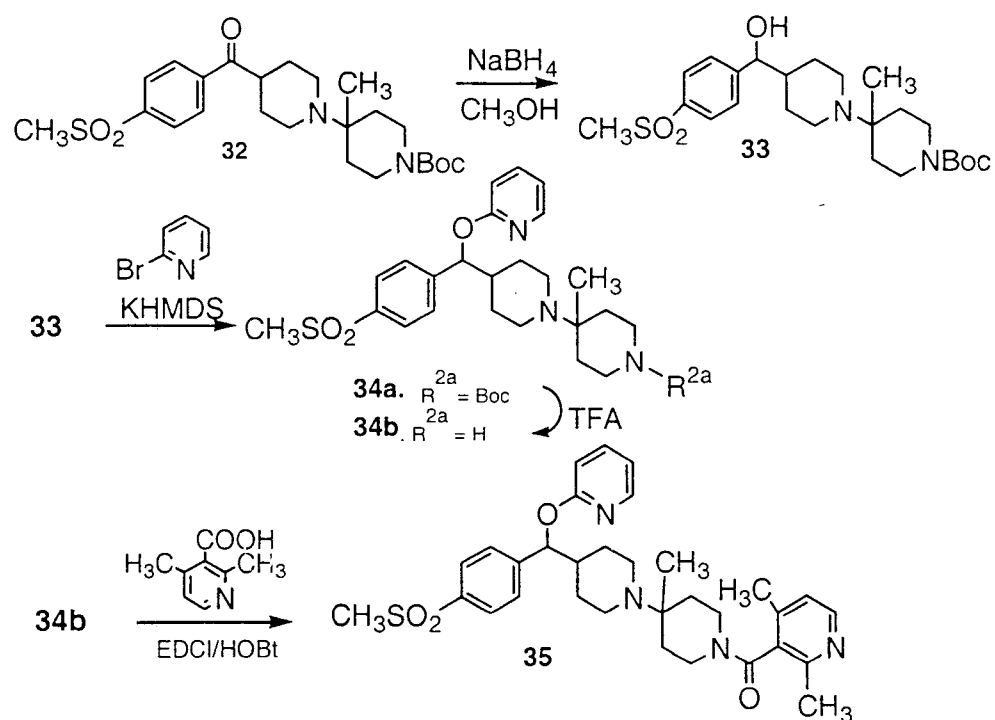
Donde R^3 , R^6 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

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.	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3))
1J	7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.58 and 5.60 (d, $J = 7.2$ 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, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.70 (d, $J = 7.8$ 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



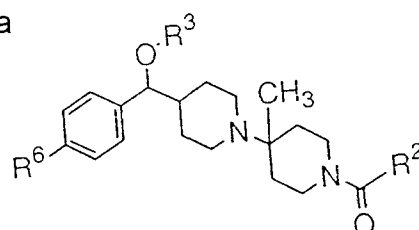
Una solución de cetona 32 (0,60 g, 1,29 mmol) y NaBH_4 (60 mg, 1,59 mmol) en CH_3OH (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 0,1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar 33 (0,60 g, 100%), en forma de una espuma 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), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H); HRMS (MH⁺) 577.2858.

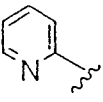
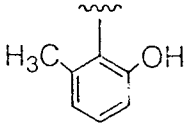
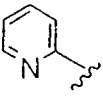
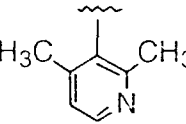
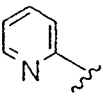
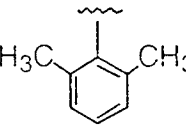
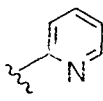
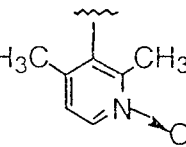
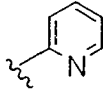
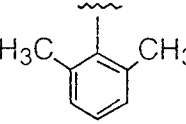
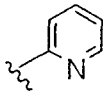
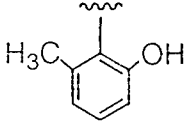
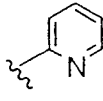
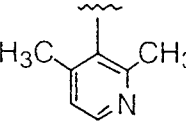
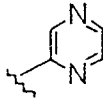
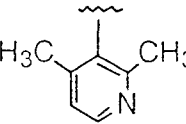
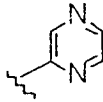
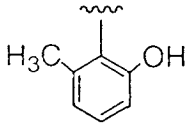
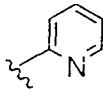
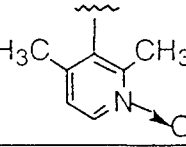
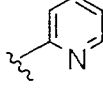
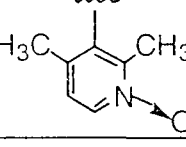
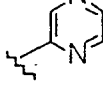
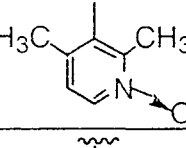
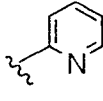
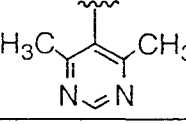
Usando procedimientos similares, se prepararon los compuestos que tienen la siguiente estructura

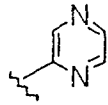
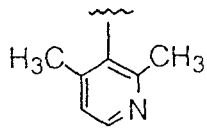
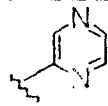
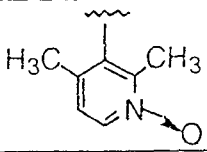
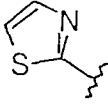
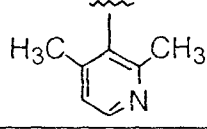
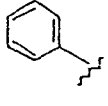
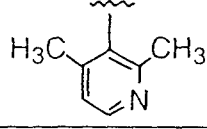
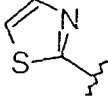
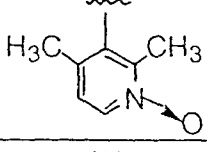
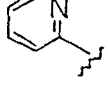
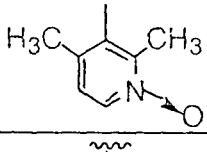
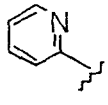
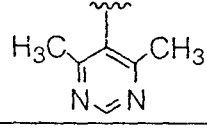
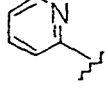
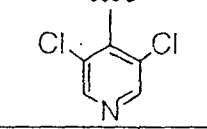
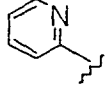
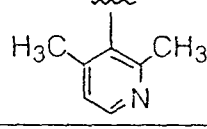
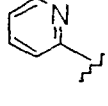
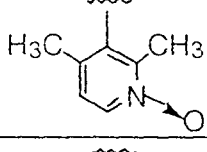
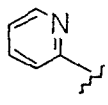
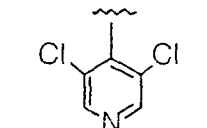
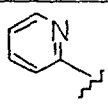
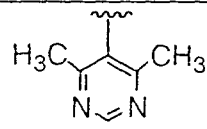
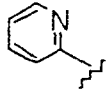
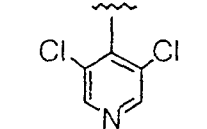


en la cual R³, R⁶ y R² son tal como se han definido en la tabla:

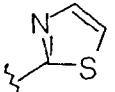
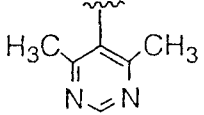
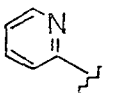
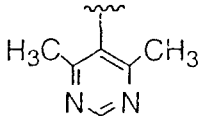
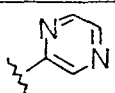
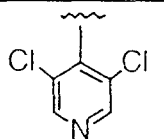
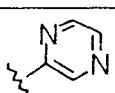
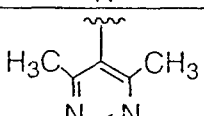
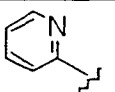
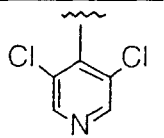
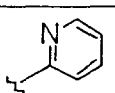
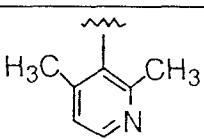
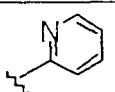
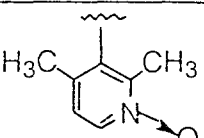
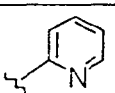
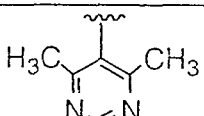
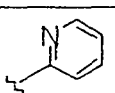
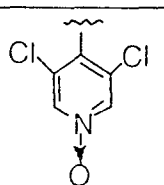
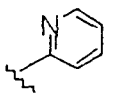
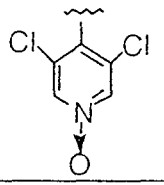
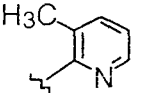
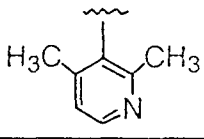
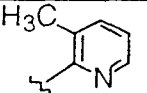
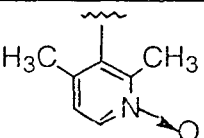
Ej.	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (MH ⁺) Hallado
2A	Br			599.1062
2B	Br			578.2006
2C	Br			577.2172
2D	Br			577.2172
2E	H ₃ CSO ₂ ⁻			597.2296

151
27

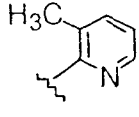
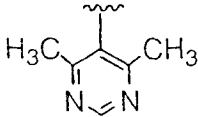
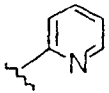
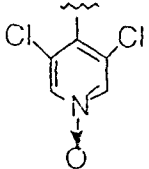
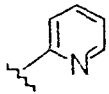
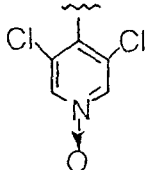
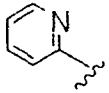
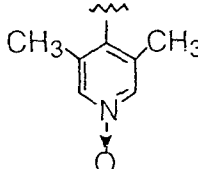
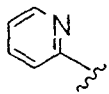
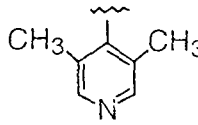
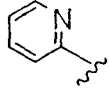
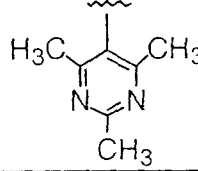
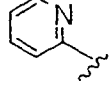
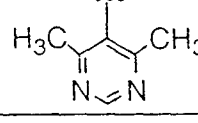
2F	H ₃ CSO ₂ ⁻			578.2697
2G	F ₃ C-			567.2947
2H	H ₃ CSO ₂ ⁻			576.2890
2I	H ₃ CSO ₂ ⁻			593.2805
2J	F ₃ CO-			582.2969
2K	F ₃ CO-			584.2744
2L	F ₃ CO-			583.2913
2M	Br			580.2123
2N	Br			579.1986
2O	F ₃ CO-			599.2847
2P	Br			595.2114
2Q	Br			594.2072
2R	H ₃ CSO ₂ ⁻			578.2792

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			573.1606
2DD	Cl			534.2637
2EE	Br			619.1062

53
151

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			517.2696
2LL	F			533.2916
2MM	F			518.2944
2NN	Cl			589.1534
2OO	F			573.1818
2PP	Br			591.2330
2QQ	Br			607.2291

15A
758

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:

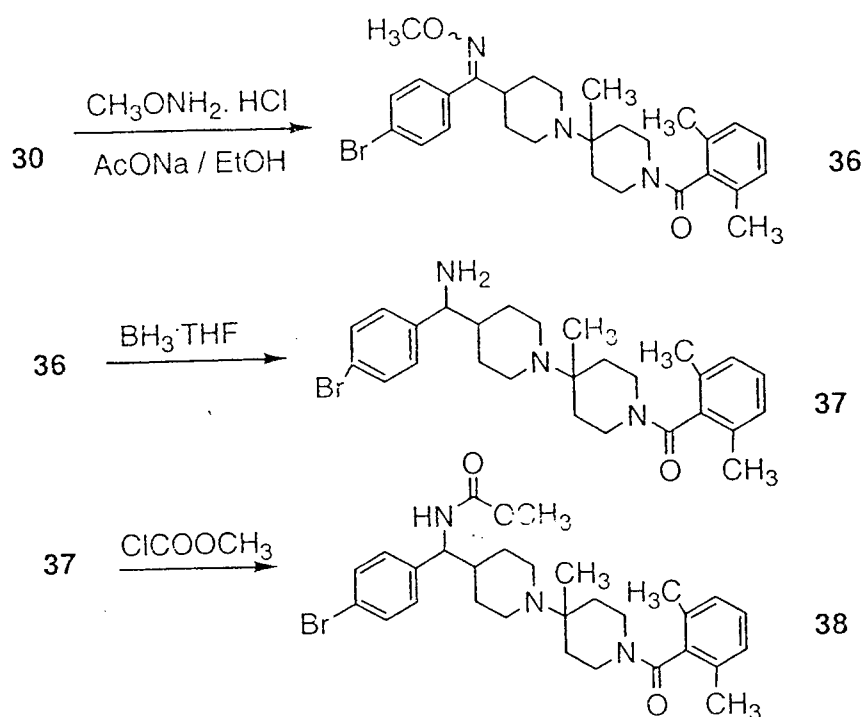
Ex.	¹ H RMN (300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃))
2A	7.98 (m, 1H), 7.49 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.80 (m, 3H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95-4.20 (m, 1H), 3.89 y 3.92 (s, 2H), 3.30-3.55 (m, 2H), 3.12 (m, 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)

155
159

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), 6.60-6.75 (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), 2.18 (s, 3H), 1.65-2.10 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.78 γ 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 γ 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 γ 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 γ 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 γ 2.49 (s, 3H), 2.23 γ 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)

156
158

Ejemplo 3



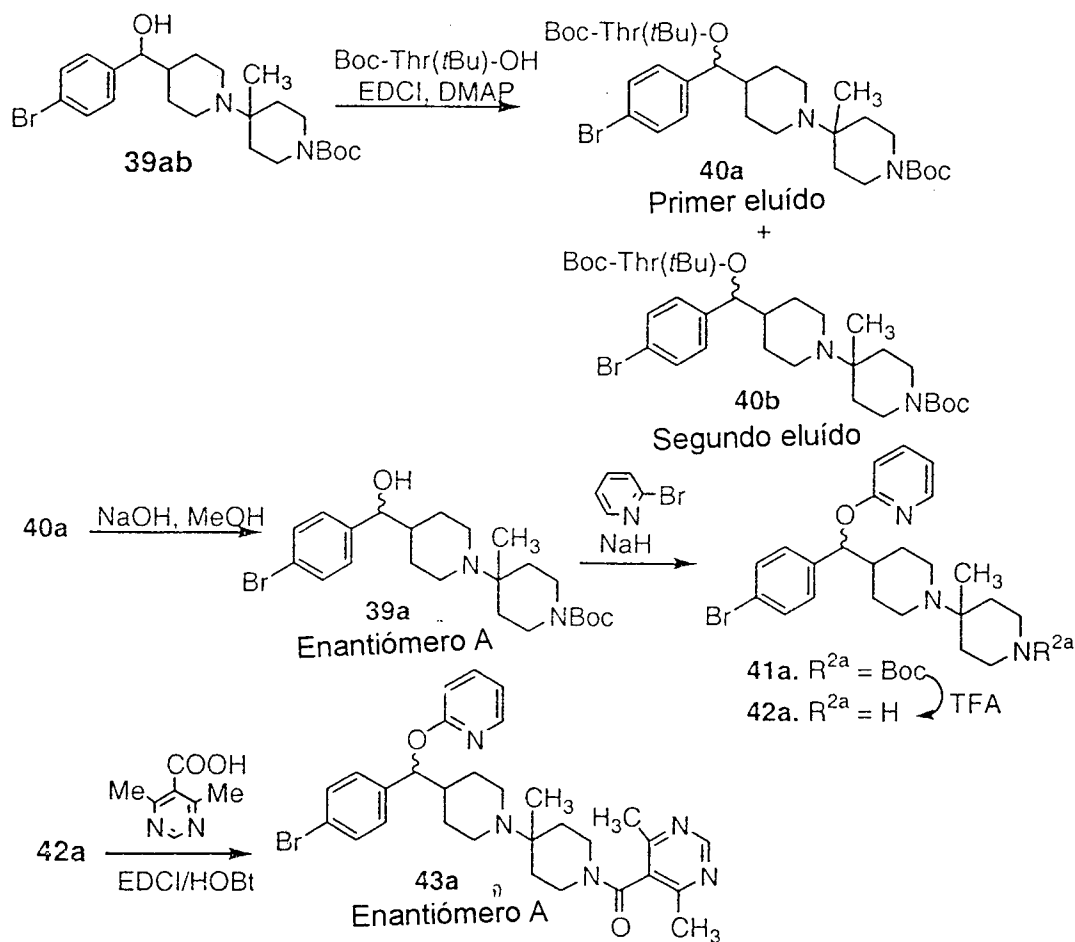
A una solución de la cetona **30** (1,5 g, 3,22 mmol) en CH_3OH (50 ml) se le agregó acetato de sodio (5,0 g, 47 mmol) y clorhidrato de O-metil hidroxilamina (3,26 g, 47 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante fue luego vertida en NaOH acuoso y se extrajo 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**.

137

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



158
4/11

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%).

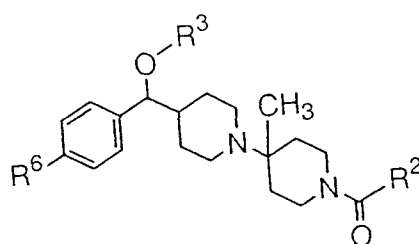
La remoción del grupo protector Boc en **41a** (93 mg, 0,17 mmol) prosiguió tal como para **34b** para proveer **42a** (68 mg, 91%) en forma de una espuma blanca.

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

159
161

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.

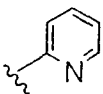
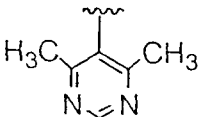
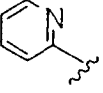
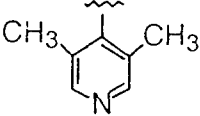
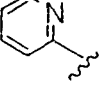
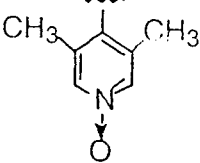
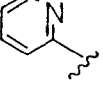
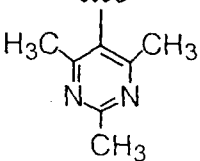
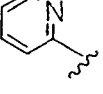
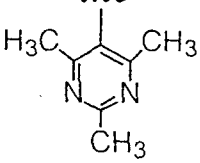
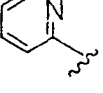
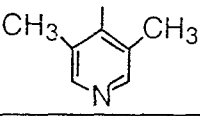
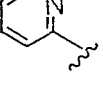
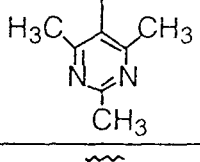
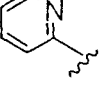
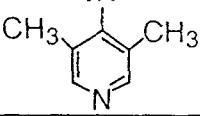
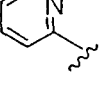
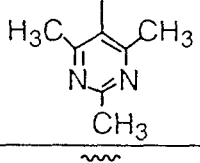
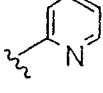
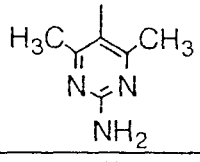
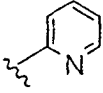
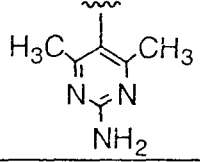
Se prepararon los compuestos siguientes a través de métodos similares:



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

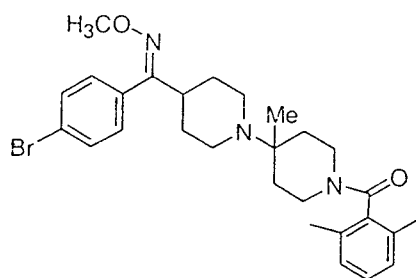
160
77

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:

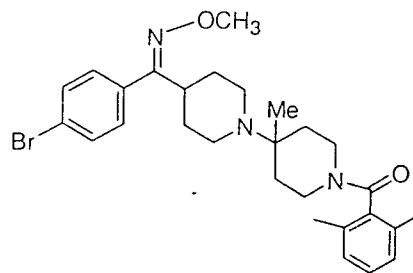
Ex.	¹ H RMN (300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃))
4G	8.05 (m, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.20 y 2.22 (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

y



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.

162
174

- 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 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

163
L
7/8

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.

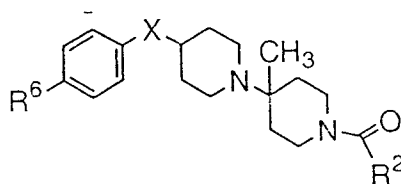
164
Hb

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), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 3), 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^6 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^6	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

155
167

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

166
168

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

167
167

5FF	Br			686.9989
5GG	Br			556.2290
5HH	F ₃ C-			546.3056
5II	F ₃ C-			531.2956
5JJ	F ₃ C-			547.2902
5KK	F ₃ C-			517.2812
5LL	Br			555.2336
5MM	Br			567.2327
5NN	Br			555.2341
5OO	Br			610.2016
5PP	F ₃ CO-			616.2746
5QQ	F ₃ C-			600.2788

168
170

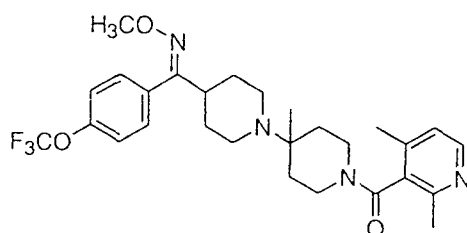
5RR	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		593.2131
5SS	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		590.1995
5TT	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		627.1729
5UU	Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$		556.218
5VV	Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$		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

169
171

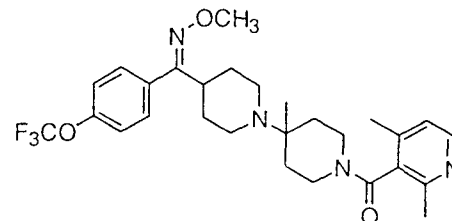
Datos adicionales para los compuestos del Ejemplo 5:

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).

121
121

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.

172
171

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.

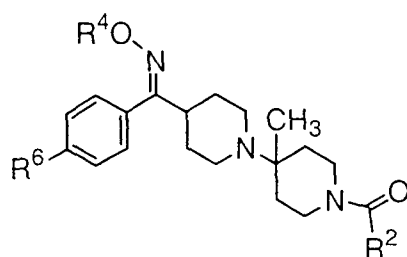
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (sistema AB, 4H), 6,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,49 (s, 3H, atropisómero a) y 2,51 (s3H, atropisómero b), 2,26 (s, 3H, atropisómero a) y 2/28 (s, 3H, atropisómero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

17A
176

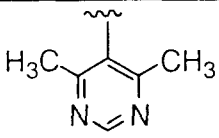
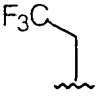
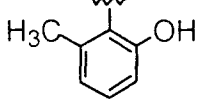
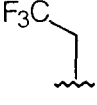
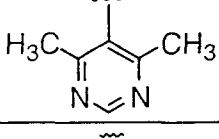
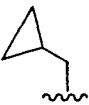
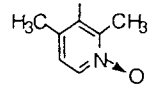
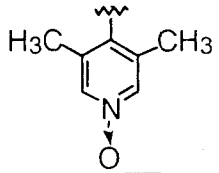
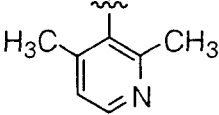
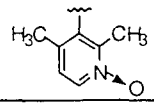
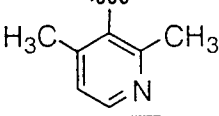
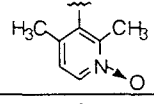
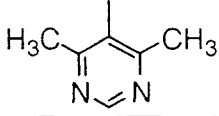
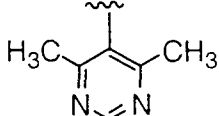
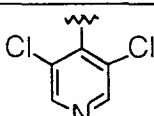
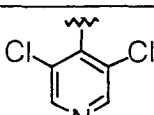
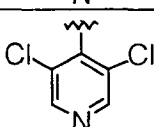
Se prepararon los compuestos siguientes a través de procedimientos similares:

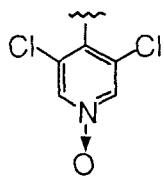
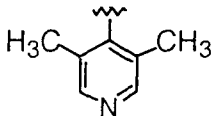
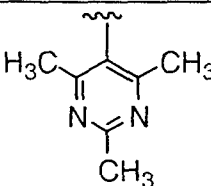
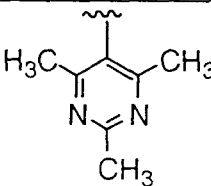
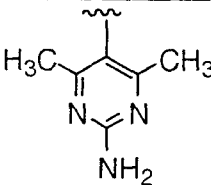


donde R^4 , R^6 , y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

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

175
177

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 RMN (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)

177
#

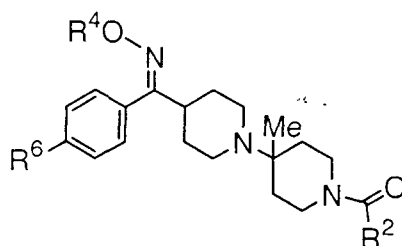
Ejemplo 7

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.

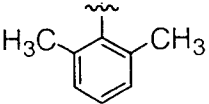
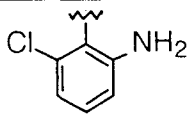
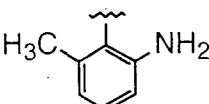
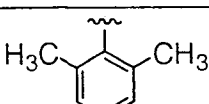
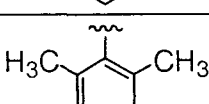
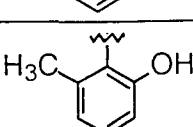
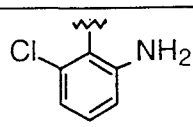
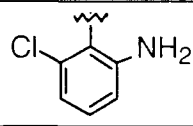
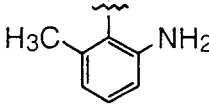
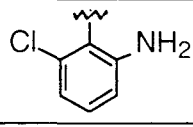
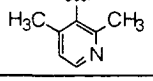
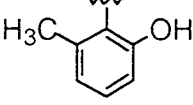
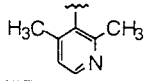
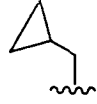
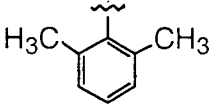
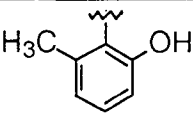
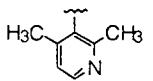
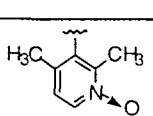
2) La metoxima Z (75 mg, 0,15 mmol) de la etapa 1 es desprotegida siguiendo condiciones similares a las que se muestran en el Ejemplo 6, etapa B-5 y la amina libre resultante (46 mg) se somete directamente a amidación con ácido 2,4-dimetilnicotínico usando condiciones similares a las que se muestran 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:

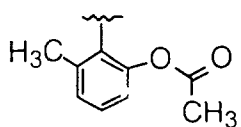
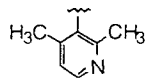
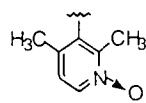
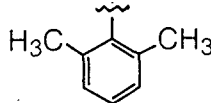
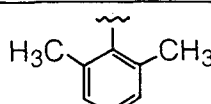
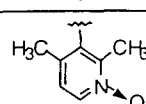
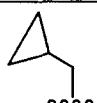
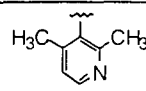
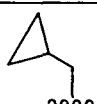
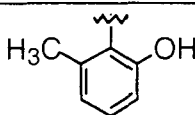
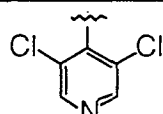
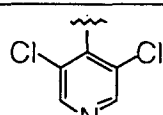
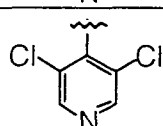
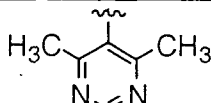
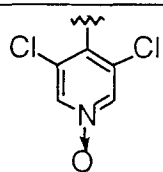
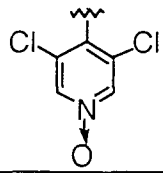
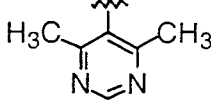
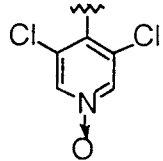


donde R^4 , R^6 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

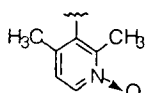
178
188/

Ej.	R ⁶	R ⁴	R ²	HRMS (M ⁺) Hallad
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 isomero	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 -		547.2888
7N	F ₃ CO-			572.3093
7O	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		548.2732
7P (E isomero	F ₃ C-	CH ₃ -		517.2831
7Q	F ₃ CO-	CH ₃ -		549.2686

179
181

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- mero)	F ₃ CO-	CH ₃ -		532.2784
7V	F ₃ CO-	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -		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

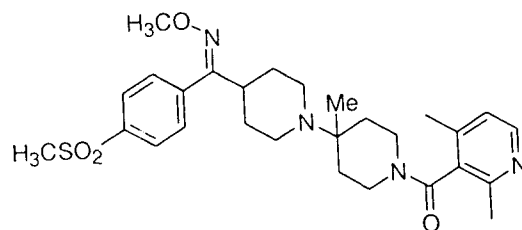
130
182

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

181
3
8

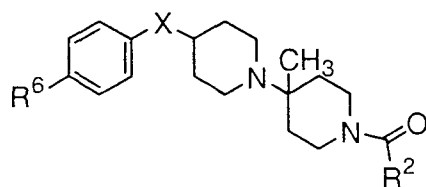
- 1) A una solución agitada del producto del Ejemplo 5, etapa 8 (0,500 g, 1,07 mmol) en DMF (25 ml) se le agregó metilmercaptida de sodio (0,113 g, 1,62 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue luego enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O, se lavó con 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/CH₂Cl, 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:

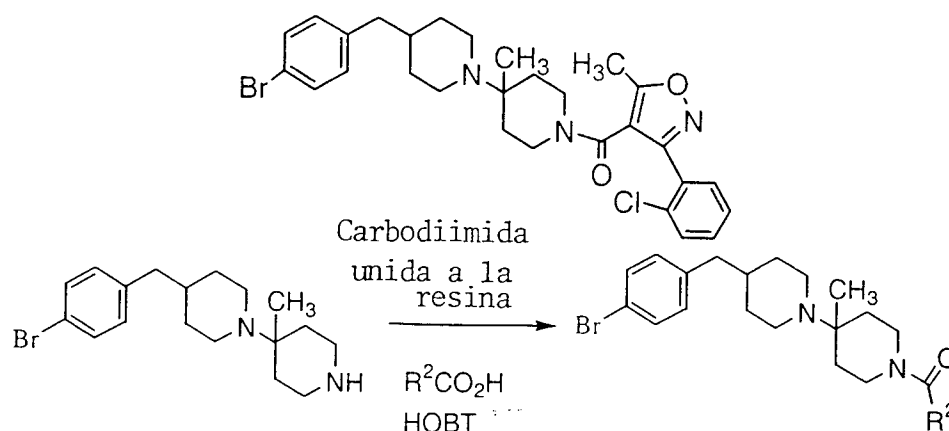


donde X, R⁶ y R² son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R ⁶	X	R ²	HRMS (M ⁺) hallado
8A mezcla 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

184
186

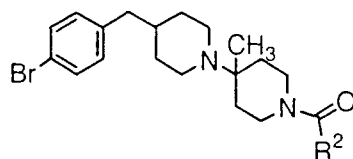
Ejemplo 9



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)).

105
187

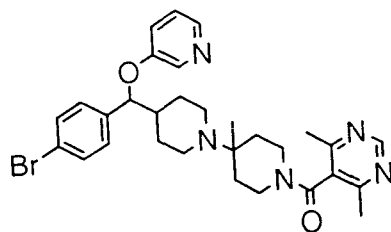
Usando un procedimiento similar se prepararon los compuestos siguientes



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



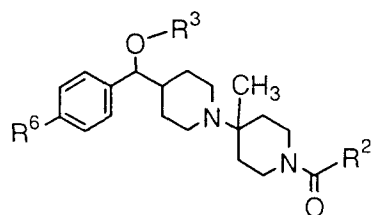
Etapa 1: A una solución del alcohol **33ab** (406 mg; 0,87 mmol), 3-hidroxi-piridina (95,1 mg; 1 mmol) y PPh₃ (262 mg; 1 mmol) en THF anhidro (2 ml) a 0°C se le agregó azodicarboxilato de dietilo (160 ml; 1 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en 5% de NaHCO₃ acuoso, se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración de los solventes, se purificó el aceite resultante por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH 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, CDCl₃) 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.

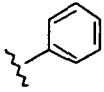
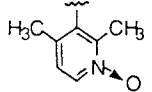
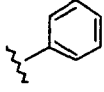
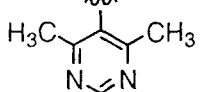
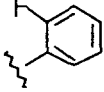
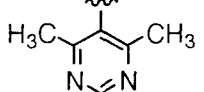
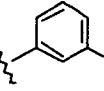
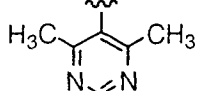
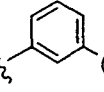
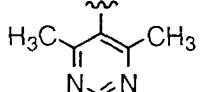
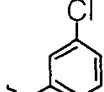
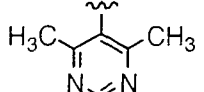
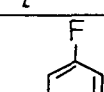
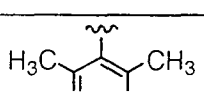
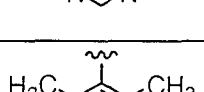
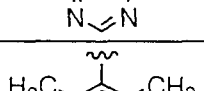
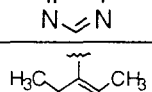
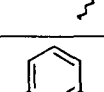
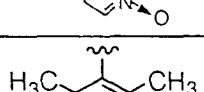
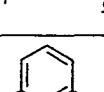
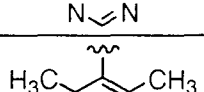
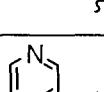
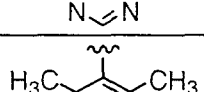
Usando procedimientos similares, se prepararon los compuestos de la siguiente estructura

182
189

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 (M^+) Hallado
10A	CH_3SO_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

188
10/1

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

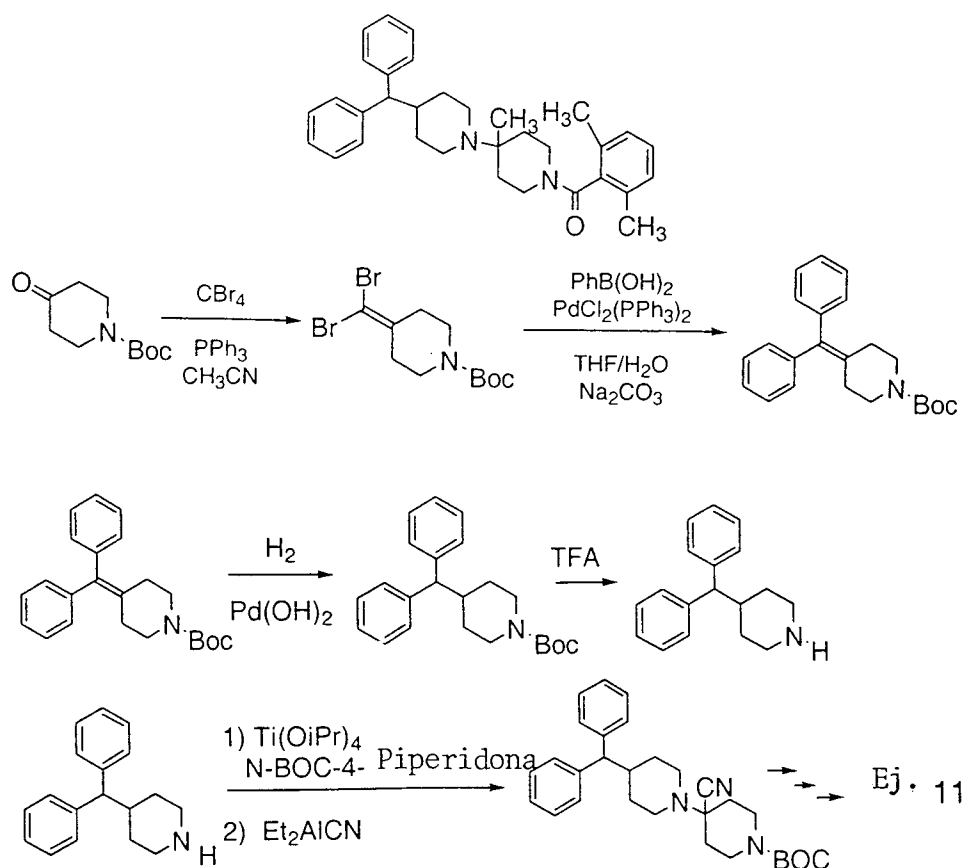
199
1

Datos Adicionales para los compuestos del Ejemplo 10:

Ej.	^1H -RMN (300 MHz ^1H RMN (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)

190
1972

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), PhBo(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 $\text{THF/H}_2\text{O}$ (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

19/
197

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.

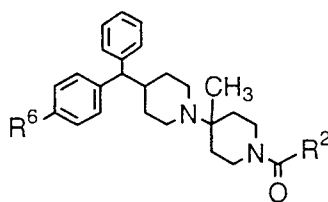
6) Una solución del producto de la etapa 5 (430 mg, 0,94 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0°C bajo N_2 . CH_3MgBr (1,6 ml de 3,0 M en Et_2O , 4,7 mmol) se agregó a 0°C y la solución se agitó a 25°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado, se diluyó con CH_2Cl_2 y con NaOH 1 N (capa acuosa verificada con papel pH, $\text{pH} = 8-10$). 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.

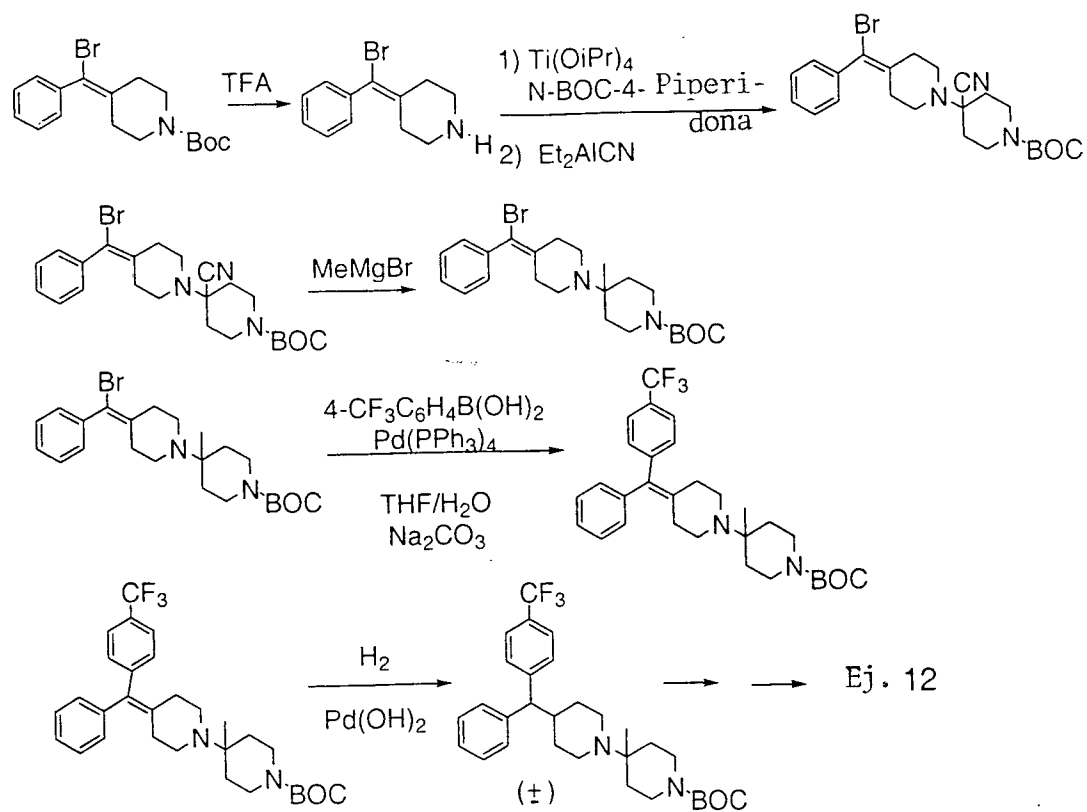
8) Una solución del producto de la etapa 7 (50 mg, 0,14 mmol), ácido 2,6-dimetilbenzoico (63 mg, 0,42 mmol), EDCI (54 mg, 0,28 mmol), HOBt (38 mg, 0,28 mmol), e $i\text{Pr}_2\text{Net}$ (0,10 ml) se recogieron en CH_2Cl_2 (3 ml). La solución se agitó a 25°C durante 18 horas, y luego se diluyó con CH_2Cl_2 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) = $195\text{-}201^\circ\text{C}$ 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 R^6 y R^2 son tal como se definen en la Tabla:

195
7

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

dietilo (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.

197
194

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.

198
202

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.

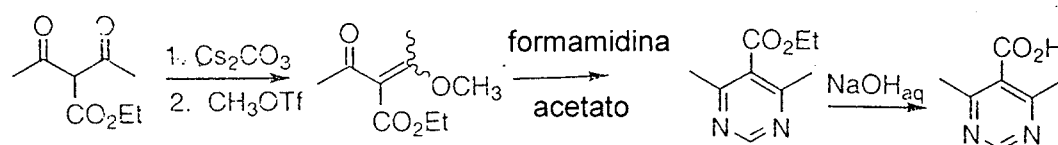
7) Una solución del producto de la etapa 6 (229 mg, 0,45 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (200 mg, 20% en peso de Pd (base seca), 50% en peso de H_2O) se recogieron en CH_3OH (35 ml) y se agitaron en un aparato Parr bajo H_2 (50 psi) durante 20 horas. La mezcla se filtró y concentró para 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:



Etapla 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 metiltrifluormetano (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.

200
R

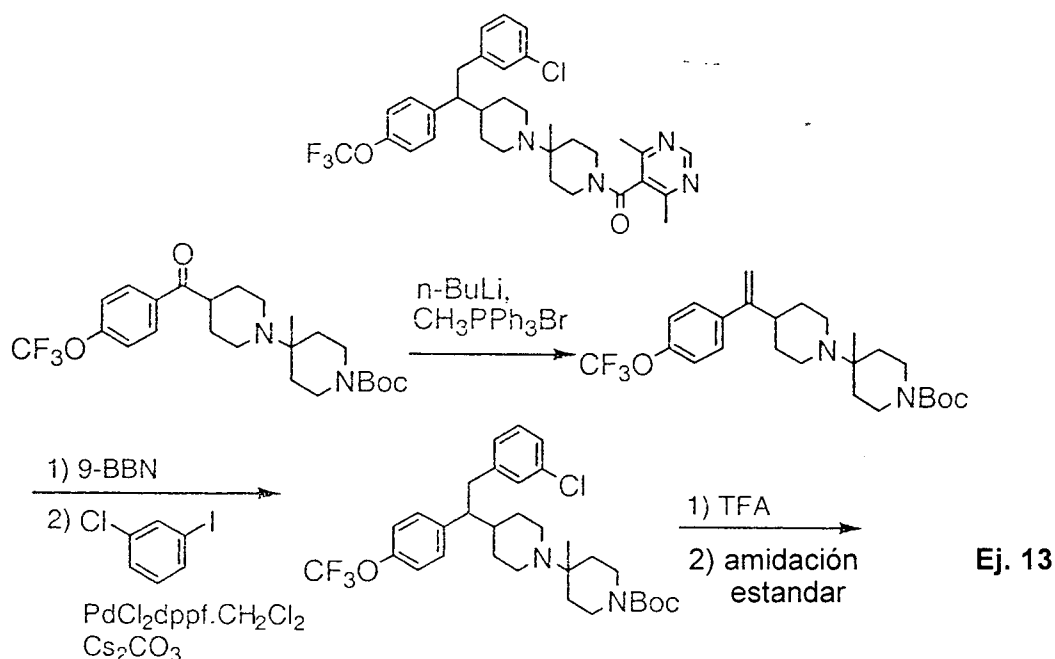
Etapa 2: El producto de la etapa 1 (64,2 g), etóxido de sodio en etanol (solución comercial; 21% en peso; 113 g) y acetato de formamidina (36,2 g) se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente. Después de reflujo durante 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado resultante 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



Etapa 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

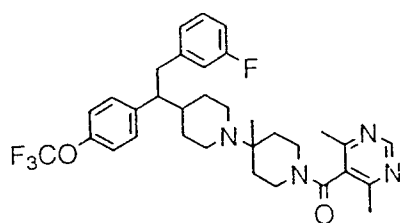
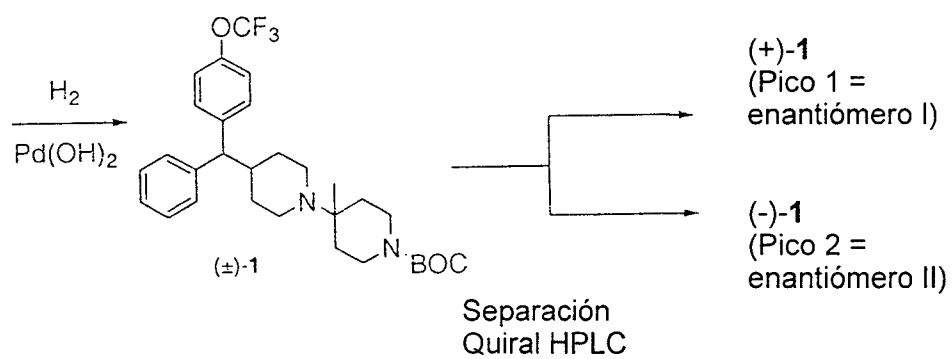
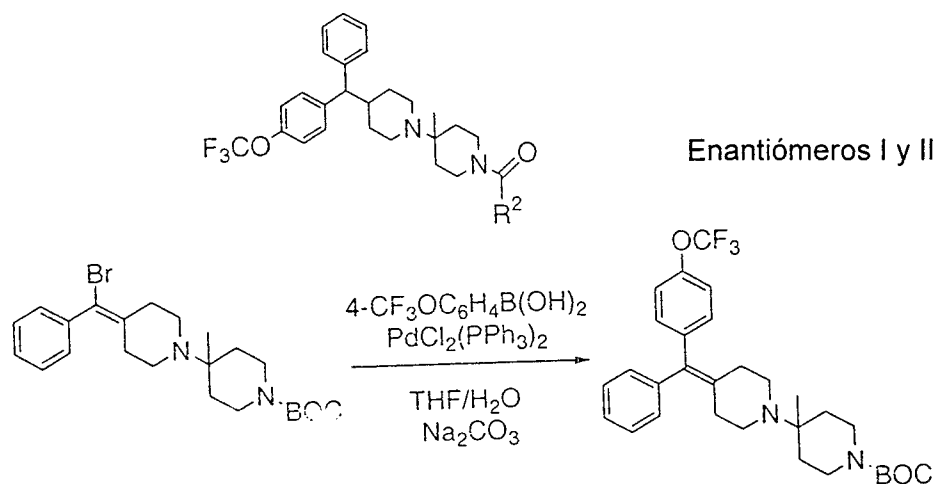
202
202

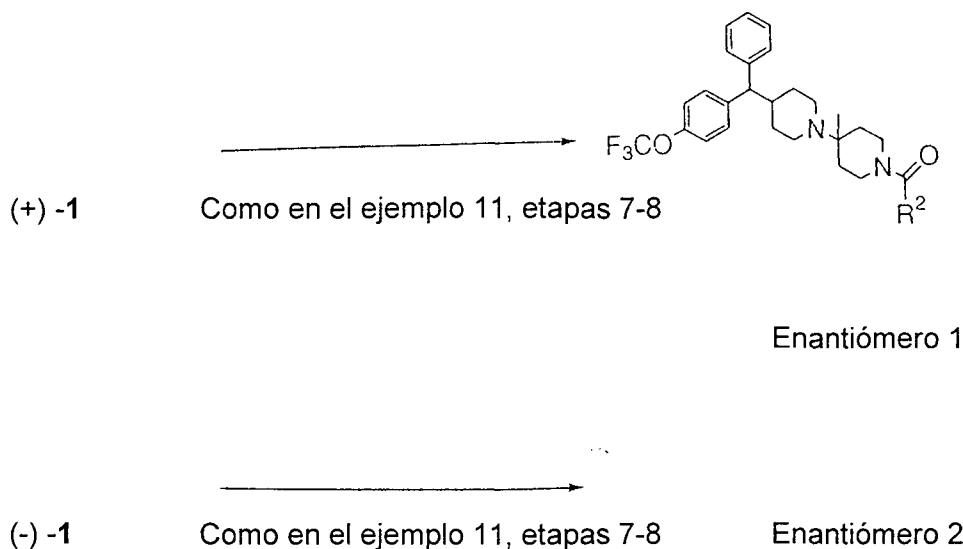
concentración de la capa orgánica se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1) para obtener 0,56 g (25%) de un aceite.

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 descriptas 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:

703
20513A HRMS (MH⁺) 599.3015**Ejemplo 14**

204
202

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

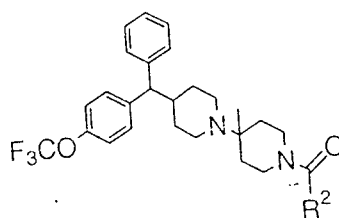
1) Una solución de producto de la etapa 5 en el ejemplo 12 (300 mg, 0,67 mmol), 4-CF₃OC₆H₄B(OH)₂ (410 mg, 2 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (50 mg, 0,067 mmol), y Na₂CO₃ (210 mg, 2 mmol) se recogieron en THF/H₂O (4/1, 15 ml) y se agitaron a 65°C bajo N₂ durante 19 horas. La solución se dividió entre EtOAc y H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración proporcionó un aceite de color castaño oscuro. La purificación a través de cromatografía evaporativa (4/1 hexanos/Et₂O, SiO₂) 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 Pd(OH)₂ sobre carbono (300 mg, 20% en peso de Pd (peso seco), 50% en peso de H₂O) se recogieron en CH₃OH (35 ml) y se agitaron en un aparato Parr bajo H₂ (50 psi) durante 18 horas. La mezcla se filtró y se concentró para obtener 341 mg (100%) del producto (±)-1 en forma de una espuma incolora.

205
207

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.

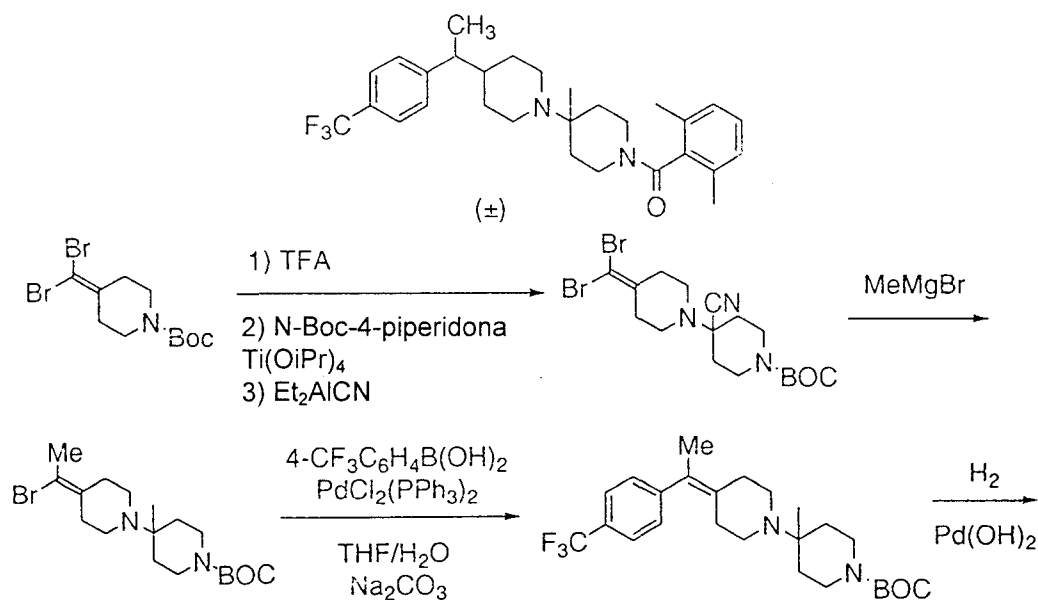


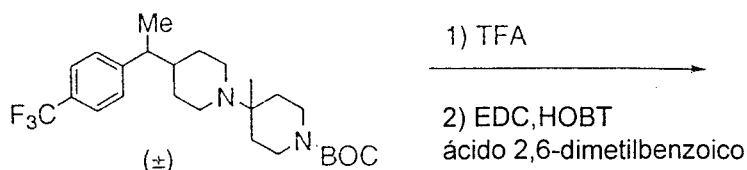
Ej.	Ar	Enantiómero	p.f. (HCl)	HRMS	
				calculado	Hallado
14A		I	185-190	565.3042	565.3050

206
208

14B		II	175-180	565.3042	565.3050
14C		I	168-174	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



207
209**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.

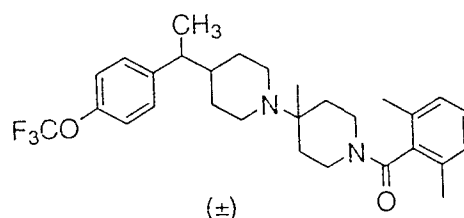
2) El producto de la Etapa 1 y MeMgBr (16 ml, 3,0 M en Et_2O) se recogieron en THF (30 ml) y se agitaron a 25°C durante 19 horas. La solución se apagó con NaOH 1N y EtOAc . La mezcla se filtró (Celite). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc , se lavaron las capas combinadas de EtOAc con salmuera y se secaron (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) $85\text{--}90^\circ\text{C}$. HRMS (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 antagonística CCR5 de los compuestos de la invención.

209
2/12

Ensayo de Adhesión de Membrana CCR5

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

710
272

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 inóculo 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.

21
22

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

2/2
2/2

(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

213
2/4
2/2

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

215
#117

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.

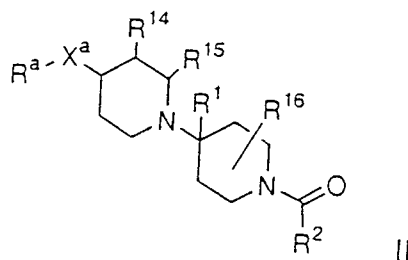
Las dosis y regímenes de dosificación de los NRTIs, NNRTIs, PIs y otros agentes usados en combinación con los antagonistas CCR5 serán determinados por el médico de cabecera teniendo en cuenta las dosis y regímenes de dosificación aprobados en los insertos del paquete o establecidos en los protocolos,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

215
112REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural II



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

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

$\begin{array}{c} OR^3 \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$, $\begin{array}{c} CH_2-(C_1-C_5)\text{alquilo}-R^3 \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$, $\begin{array}{c} NOR^4 \\ || \\ -C- \end{array}$, $\begin{array}{c} O-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$, $\begin{array}{c} CH-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ || \\ -C- \end{array}$,

$\begin{array}{c} O-C(O)-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$, $\begin{array}{c} O-C(O)-O-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$, $\begin{array}{c} O-C(O)-NH-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$,

$\begin{array}{c} O-C(O)-N-((C_1-C_6)\text{alquilo})_2 \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$, $\begin{array}{c} NR^5-C(O)-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$,

$\begin{array}{c} NR^5-C(O)-O-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$, $\begin{array}{c} NR^5-C(O)-NH-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$,

$\begin{array}{c} NR^5-C(O)-N-((C_1-C_6)\text{alquilo})_2 \\ | \\ -CR^{13}- \end{array}$, $\begin{array}{c} C(O)-(C_1-C_6)\text{alquilo} \\ | \\ o - N - \end{array}$;

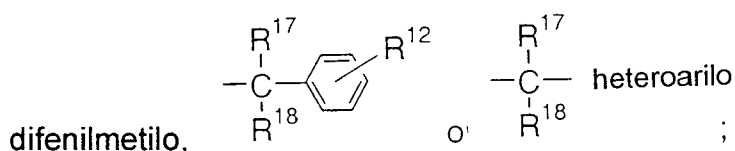
21/1/12

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

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 ;

R^2 es R^7 , R^8 , R^9 -fenilo; R^7 , R^8 , R^9 -heteroarilo sustituido de 6 miembros;
 R^7 , R^8 , R^9 -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido;

R^{10} , R^{11} -heteroarilo sustituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo;

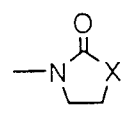


R^3 es R^{10} -fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o tiazolilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; flúor- C_1-C_6 alquilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2O-(C_1-C_6)$ 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_6) -alquilo;

R^{6a} representa de 1 a 3 sustituyentes 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 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) $_2$, $-NHSO_2(C_1-C_6)-$

218
272

alquilo, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $-\text{SR}^{23}$, $-\text{SOR}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{OSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, hidroxil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo, $-\text{CON R}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3)_2$, $-\text{OCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$;

R^{10} es $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{NH}_2$ o R^{12} -fenilo;

R^{12} representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}$ y halógeno;

R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$;

R^{17} y R^{18} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R^{17} y R^{18} conjuntamente son un grupo alquileo $\text{C}_2\text{-C}_5$ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

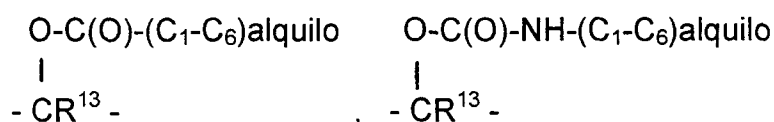
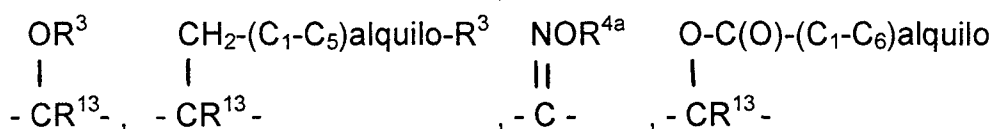
R^{19} es R^6 -fenilo, R^6 -heteroarilo, R^6 -naftilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{cicloalquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$;

R^{20} , R^{21} y R^{22} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

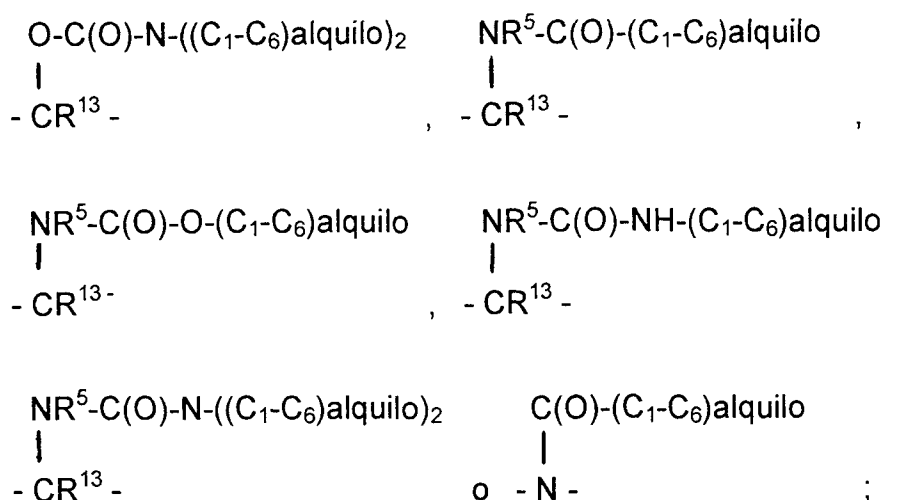
R^{23} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o fenilo; o

(2):

X^a es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo})-$,



29/122

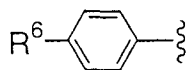


R^a es R^{6b} -fenilo, R^{6b} -piridilo o R^{6b} -tiofenilo;

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

R^{6b} es CH_3SO_2 -; y

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

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual R^a es R^6 -.

3. El compuesto de la reivindicación 1, fórmula II(1), en el cual X^a es $-\text{CHOR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ o $-\text{C}(=\text{NOR}^{4a})$.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el cual R^3 es piridilo, R^4 es alquilo (C_1-C_6), o R^{13} es hidrógeno y R^{19} es R^6 -fenilo.

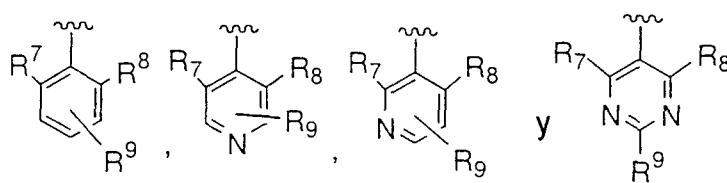
5. El compuesto de la reivindicación 1, fórmula II(2), en el cual X^a es $-\text{CHOR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ o $-\text{C}(=\text{NOR}^{4a})$.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el cual R^3 es piridilo, R^{4a} es ciclopropilmetilo o trifluoretilo, o R^{13} es hidrógeno y R^{19} es R^6 -fenilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^2 es $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ -fenilo; $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ -piridilo o un N-óxido del mismo; o $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ -pirimidilo.

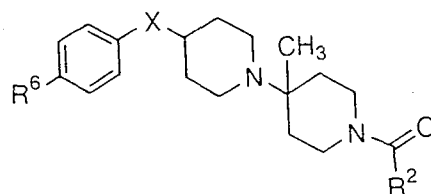
20
777

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



donde R^7 y R^8 están seleccionados del grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo, halógeno, y $-NH_2$, y R^9 es hidrógeno.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en los que están representados por la fórmula



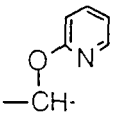
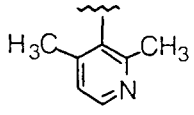
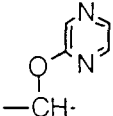
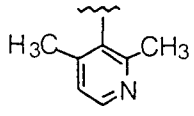
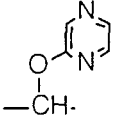
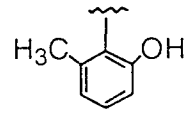
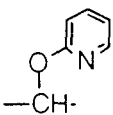
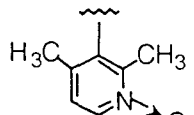
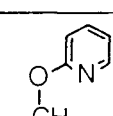
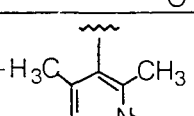
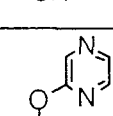
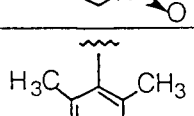
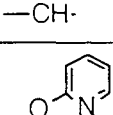
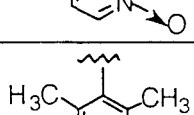
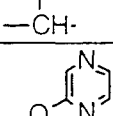
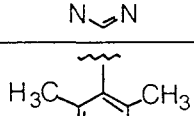
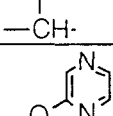
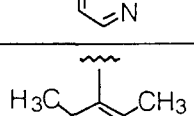
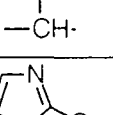
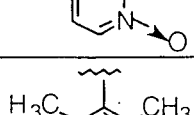
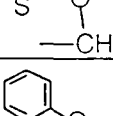
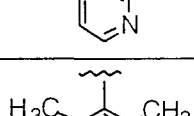
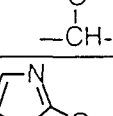
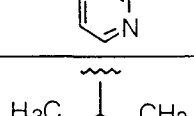
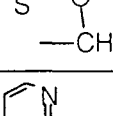
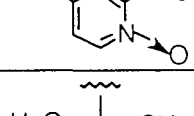
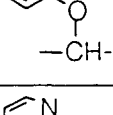
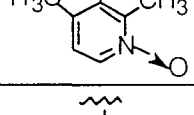
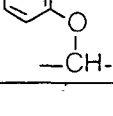
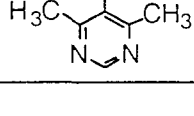
en la cual R^6 , X y R^2 son tal como se definen en la tabla siguiente:

R^6	X	R^2
Br	$\begin{array}{c} OCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOOCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCONHCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br		
Br	$\begin{array}{c} OCOOCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCO(CH_2)_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCONHCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	

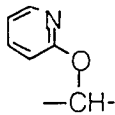
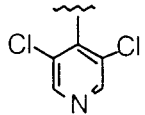
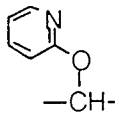
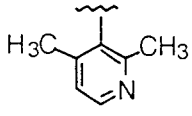
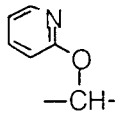
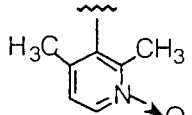
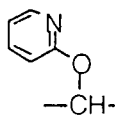
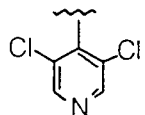
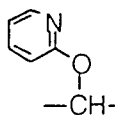
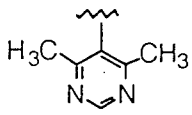
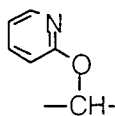
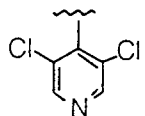
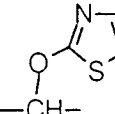
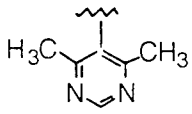
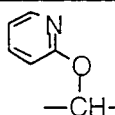
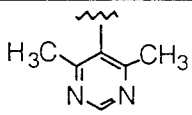
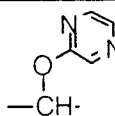
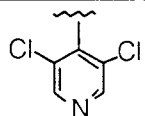
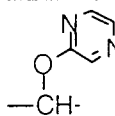
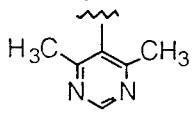
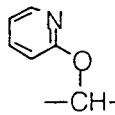
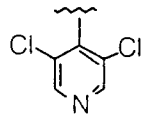
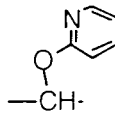
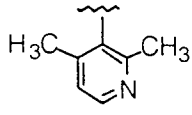
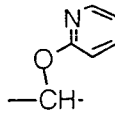
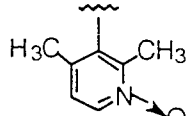
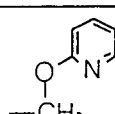
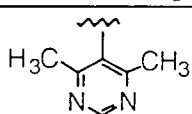
22
22

Br		
Br		
Br		
CH ₃ SO ₂ -		
Br		
Br		
Br		
Br		
H ₃ CSO ₂ -		
H ₃ CSO ₂ -		
F ₃ C-		
H ₃ CSO ₂ -		
H ₃ CSO ₂ -		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		

722
722

F ₃ CO-		
Br		
Br		
F ₃ CO-		
Br		
Br		
H ₃ CSO ₂ -		
H ₃ CSO ₂ -		
H ₃ CSO ₂ -		
H ₃ CSO ₂ -		
H ₃ CSO ₂ -		
H ₃ CSO ₂ -		
H ₃ CSO ₂ -		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		

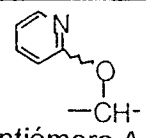
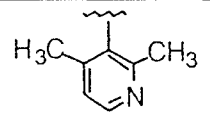
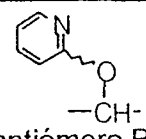
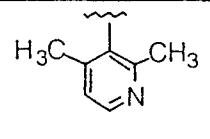
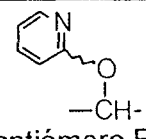
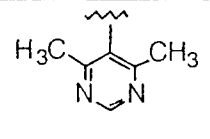
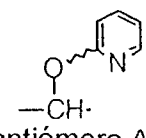
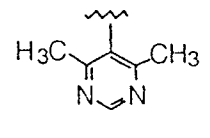
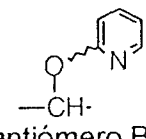
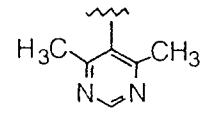
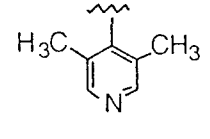
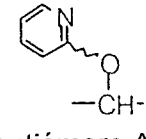
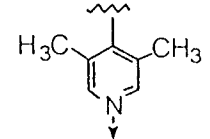
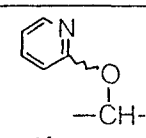
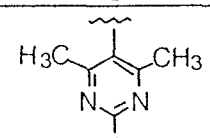
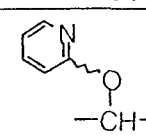
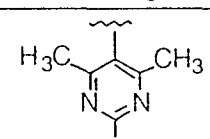
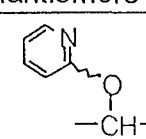
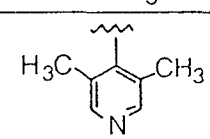
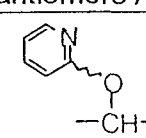
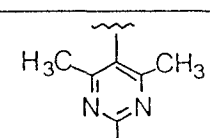
223
222

$\text{F}_3\text{CO}-$		
Cl		
Cl		
Cl		
Cl		
Br		
H_3CSO_2-		
$\text{F}_3\text{C}-$		
H_3CSO_2-		
H_3CSO_2-		
$\text{F}_3\text{C}-$		
F		
F		
F		

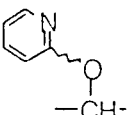
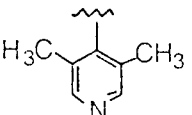
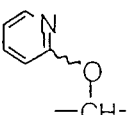
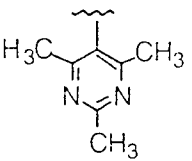
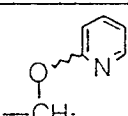
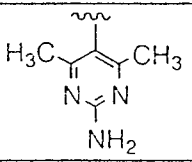
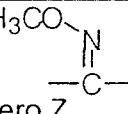
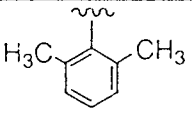
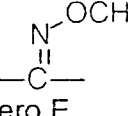
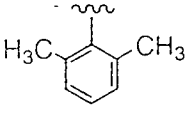
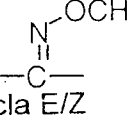
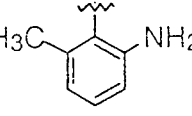
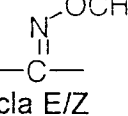
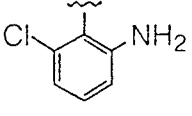
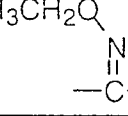
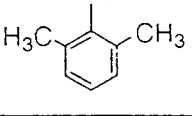
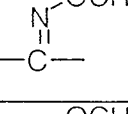
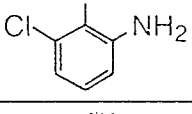
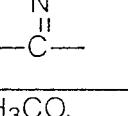
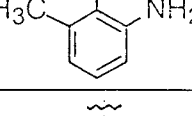
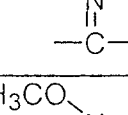
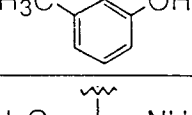
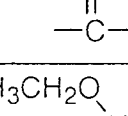
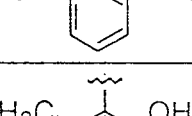
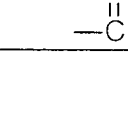
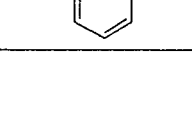
Cl		
F		
Br		
Br		
Br		
Br		
F ₃ C-		
F ₃ C-		
F ₃ C-		
F		
Br		
Br		

Enantiómero A

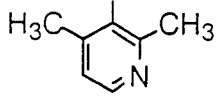
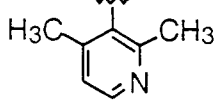
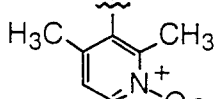
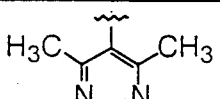
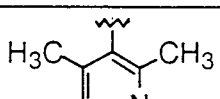
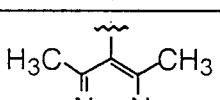
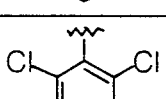
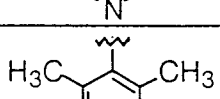
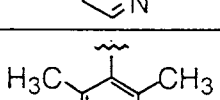
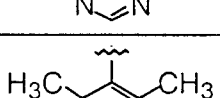
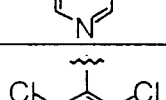
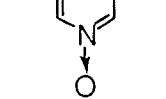
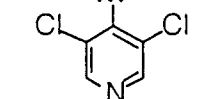
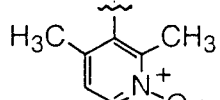
225-426

Br	 Enantiómero A	
Br	 Enantiómero B	
Br	 Enantiómero B	
F ₃ CO-	 Enantiómero A	
F ₃ CO-	 Enantiómero B	
F ₃ CO-	 Enantiómero A	
F ₃ CO-	 Enantiómero A	
F ₃ CO-	 Enantiómero A	
F ₃ CO-	 Enantiómero B	
Cl	 Enantiómero A	
Cl	 Enantiómero A	

226
222

Cl	 Enantiómero B	
Cl	 Enantiómero B	
F ₃ CO-	 Enantiómero B	
Br	 Isómero Z	
Br	 Isómero E	
Br	 Mezcla E/Z	
Br	 Mezcla E/Z	
Br	 	
Br	 	
Br	 	
Br	 	
Br	 	
Br	 	

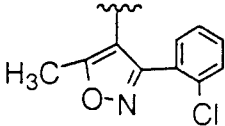
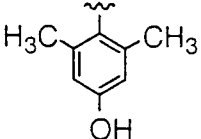
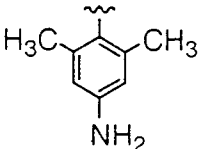
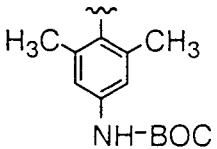
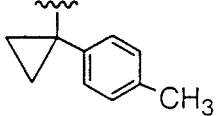
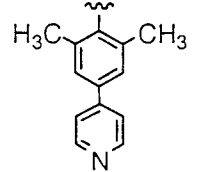
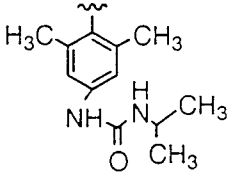
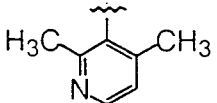
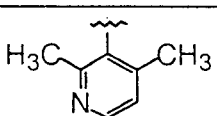
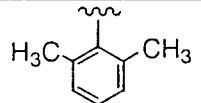
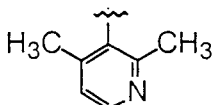
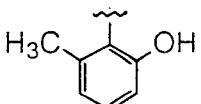
227
6-22

Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{OCH}_2\text{CH}_3-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

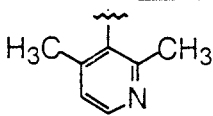
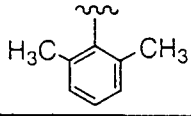
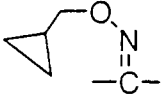
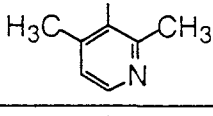
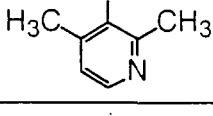
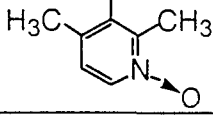
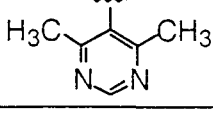
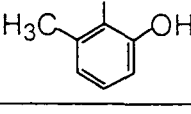
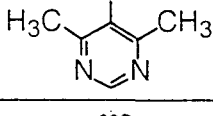
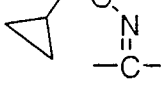
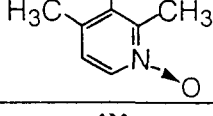
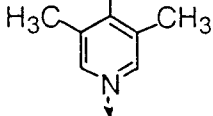
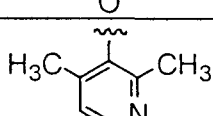
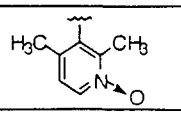
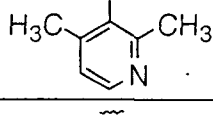
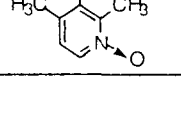
218
252

Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
F ₃ C-		
Br		
Br		

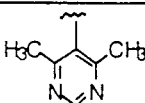
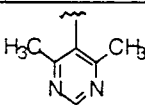
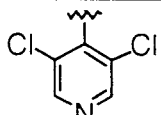
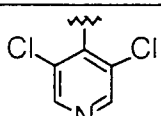
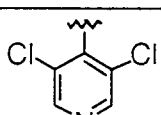
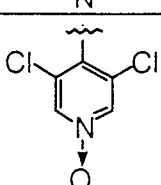
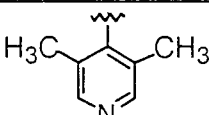
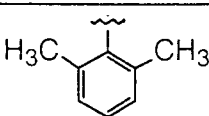
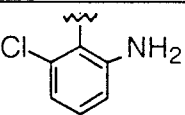
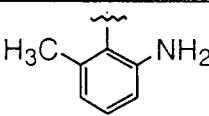
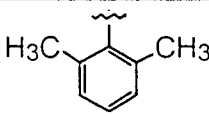
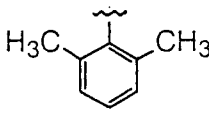
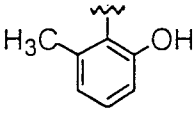
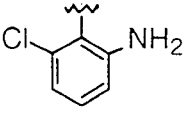
229
23/

Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$ Isómero Z	
F ₃ CO-	$\text{N}=\text{C}-\text{OCH}_3$ Isómero E	
Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H}_3)-\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H}_3)-\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H}_3)-\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

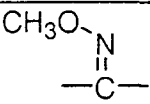
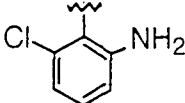
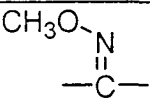
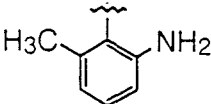
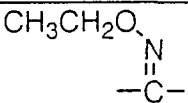
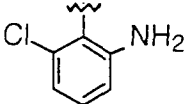
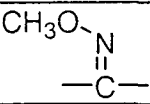
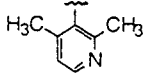
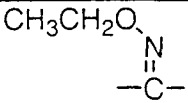
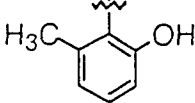
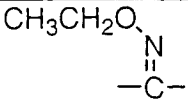
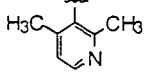
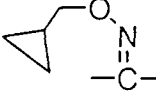
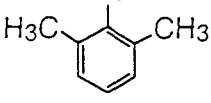
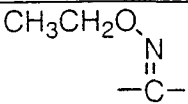
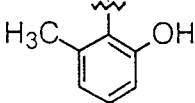
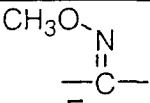
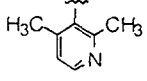
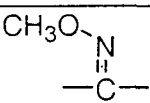
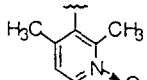
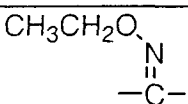
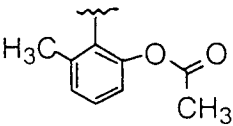
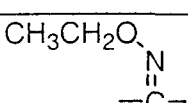
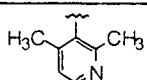
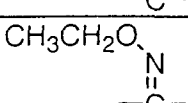
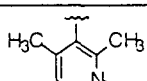
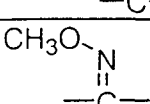
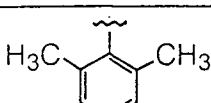
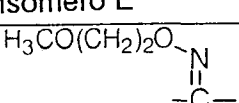
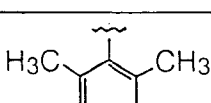
230
2-32

Br	$\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br		
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$		
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

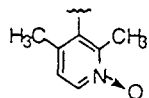
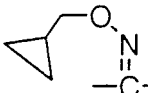
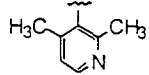
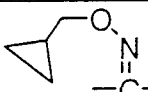
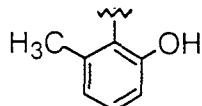
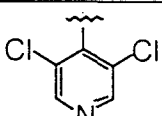
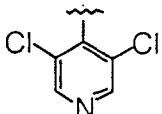
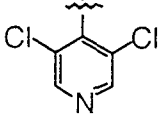
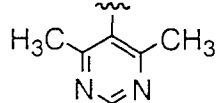
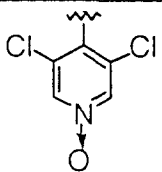
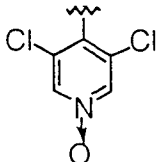
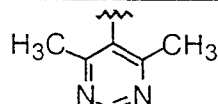
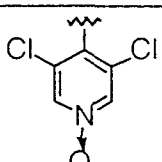
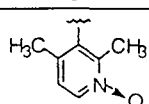
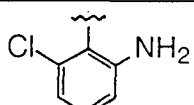
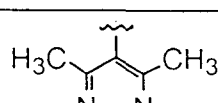
231
B

Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$ Isómero E	

232
1977

F ₃ C-		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-	 Isómero E	
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-		
F ₃ C-		
F ₃ CO-	 Isómero E	
F ₃ CO-		

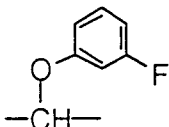
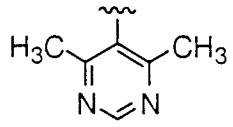
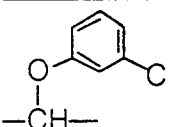
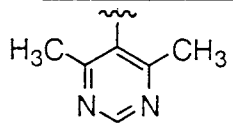
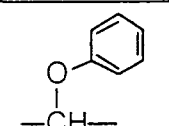
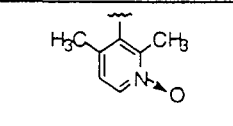
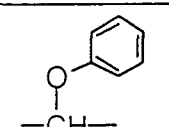
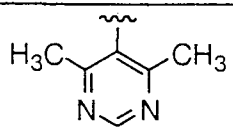
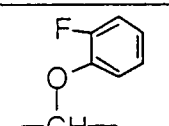
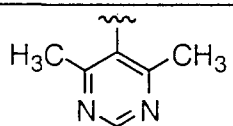
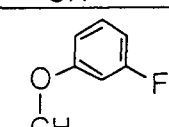
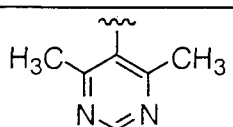
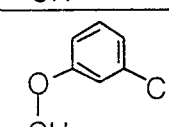
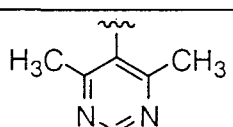
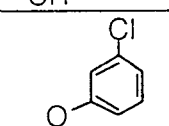
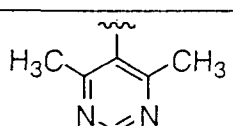
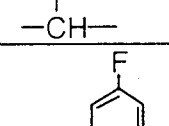
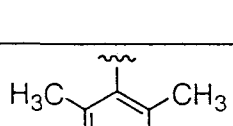
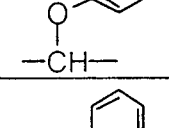
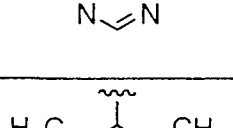
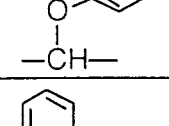
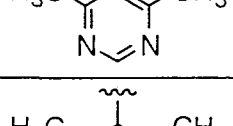
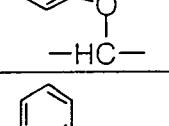
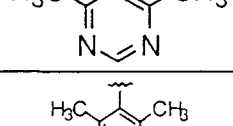
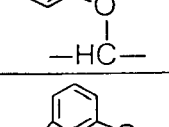
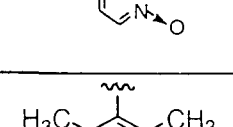
233

F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N= -C-	
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N= -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ O- N= -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N= -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N= -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ O- N= -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N= -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ O- N= -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ O- N= -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ O- N= -C-	
Br	CH ₃ O- N= -C-	
F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ O- N= -C-	

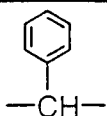
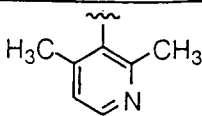
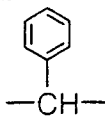
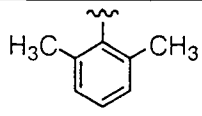
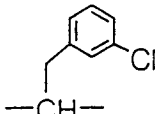
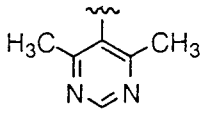
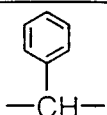
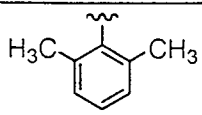
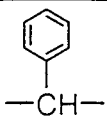
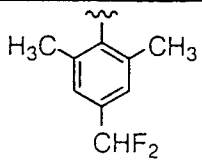
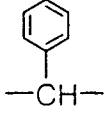
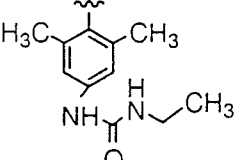
234
236

Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH- O-	
CH ₃ SO ₂ -	-CH- O-	
Br	-CH- O-	
Br	-CH- O-	
F	-CH- O-	
F	-CH- O-	
F	-CH- O-	

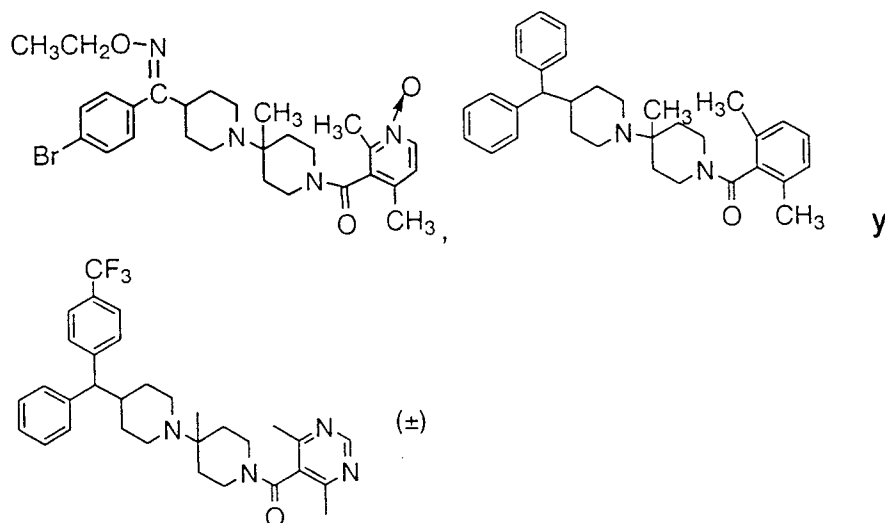
235
297

Br		
Cl		
F ₃ C-		
CH ₃ SO ₂ -		
CH ₃ SO ₂ -		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
CH ₃ SO ₂ -		
CH ₃ SO ₂ -		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-		

236
~~234~~

H			
F ₃ CO-			
F ₃ CO-			
F ₃ CO-			Enantiómero II
F ₃ CO-			Enantiómero II
F ₃ CO-			Enantiómero II

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



11. Una composición farmacéutica para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana, rechazo de transplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias, esclerosis

237
157

múltiple, que comprende una cantidad eficaz de un antagonista CCR5 de la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

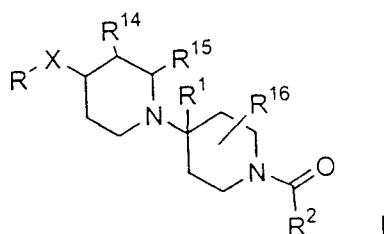
12. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar el Virus de Inmunodeficiencia Humana, rechazo a los trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple.

13. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para uso combinado con uno o más de otros agentes antivirales útiles en el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana.

14. El uso de la reivindicación 13 en el cual el agente antiviral está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídica, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídica e inhibidores de proteasa.

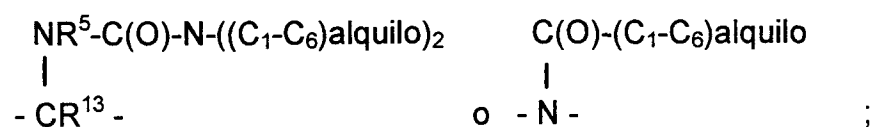
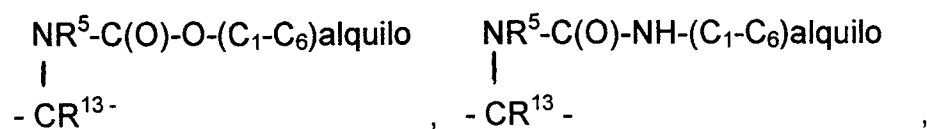
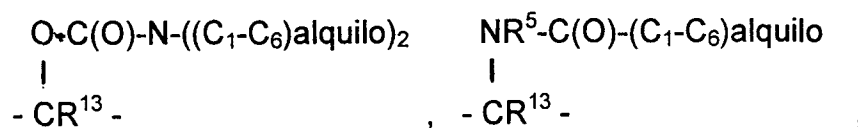
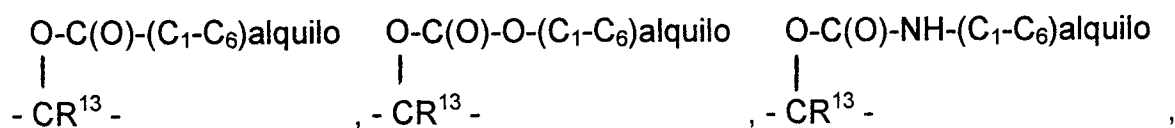
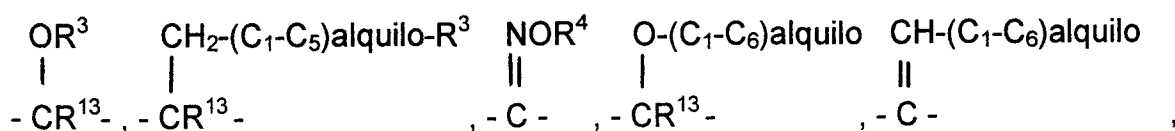
15. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para uso combinado con uno o más agentes para tratar rechazo al trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide o esclerosis múltiple.

16. El uso de un antagonista CCR5 de la fórmula I para la preparación de un medicamento para tratar el Virus de Inmunodeficiencia Humana, rechazo a los trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple, donde el antagonista CCR5 está representado por la fórmula estructural I:

238
21/12

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 R^6 -fenilo, R^6 -piridilo, R^6 -tiofenilo o R^6 -naftilo;

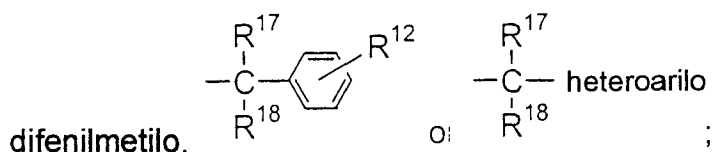
R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 ;

R^2 es R^7 , R^8 , R^9 -fenilo; R^7 , R^8 , R^9 -heteroarilo substituido de 6 miembros;

R^7 , R^8 , R^9 -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido;

239
#2

R^{10} , R^{11} -heteroarilo substituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo;

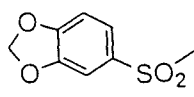


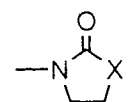
R^3 es R^6 -fenilo, R^6 -heteroarilo o R^6 -naftilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , flúor- C_1 - C_6 alquilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2O-(C_1-C_6)$ 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_6) -alquilo;

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

$CH_3C(=NOCH_3)-$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)-$,  , $-NH_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCONH(C_1-C_6)$ alquilo), $-NHCO(C_1-C_6)$ 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 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, $-OSO_2CF_3$, hidroxi $(C_1-$

C_6)alquilo, $-CONR^{20}R^{21}$, $-CON(CH_2CH_2O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1-C_6)$ 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 sustituyentes 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;

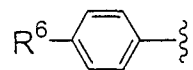
R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo;

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_2-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_3-C_{10} , (C_3-C_{10}) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo o (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo;

R^{20} , R^{21} y R^{22} 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.



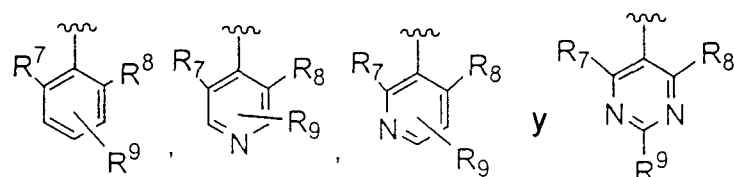
17. El uso de la reivindicación 16 donde R es

18. El uso de la reivindicación 16, en el cual X es $-CHOR^3$, $-C(R^{13})(R^{19})-$ o $-C(=NOR^4)$.

19. El uso de la reivindicación 18, donde R^3 es piridilo, R^4 es alquilo (C_1-C_6) , o R^{13} es hidrógeno y R^{19} es R^6 -fenilo.

20. El uso de la reivindicación 16, donde R^2 es R^7 , R^8 , R^9 -fenilo; R^7 , R^8 , R^9 -piridilo o un N-óxido del mismo; o R^7 , R^8 , R^9 -pirimidilo.

21. El uso de la reivindicación 20, donde R^2 está seleccionado del grupo que consiste en

241
242

donde R⁷ y R⁸ están seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, halógeno, y -NH₂, y R⁹ es hidrógeno.

22. El uso de la reivindicación 16 para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana que comprende además uno o más de otros agentes antivirales que son útiles para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana.

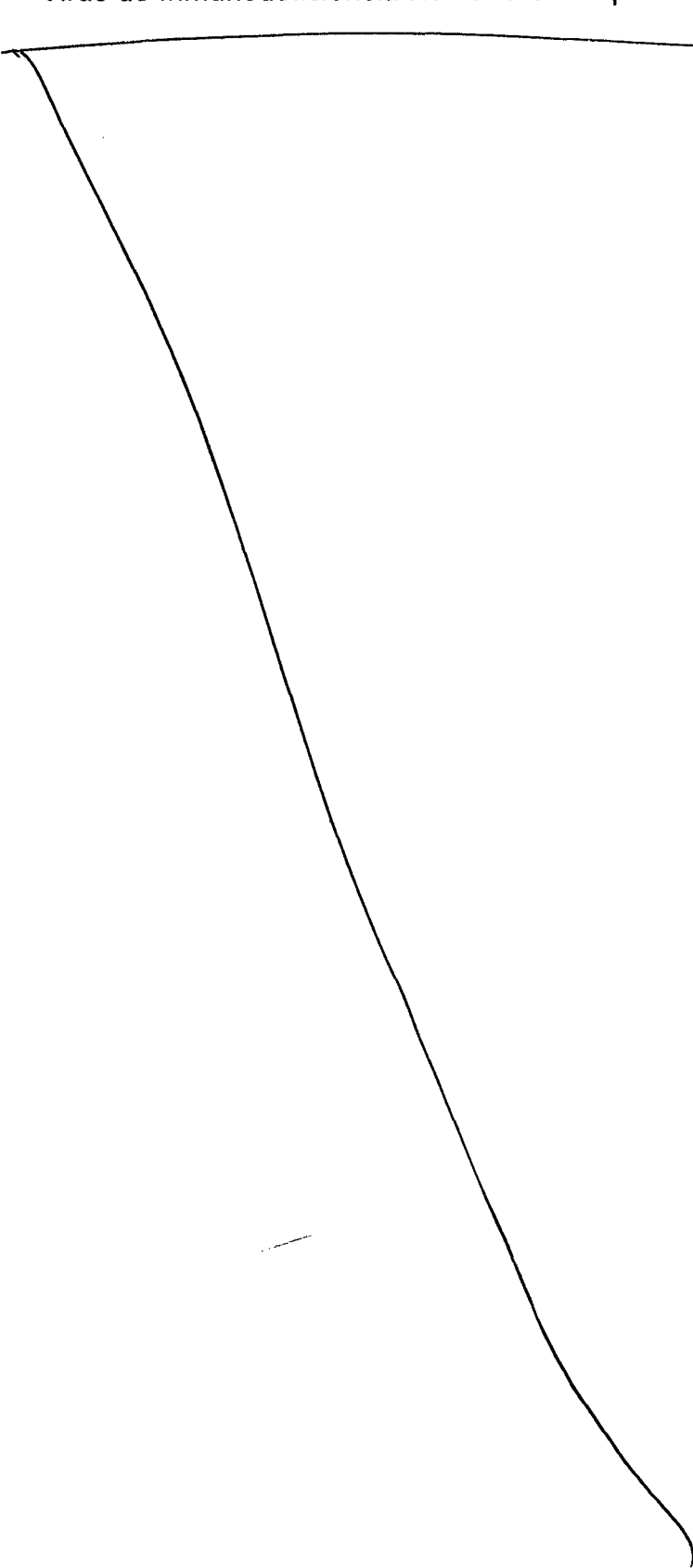
23. El uso de la reivindicación 22 donde el agente antiviral está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídica, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídica e inhibidores de proteasa.

24. El uso de la reivindicación 16 para el tratamiento del rechazo al trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide o esclerosis múltiple, que comprende además uno o más de otros agentes que son útiles en el tratamiento de dichas enfermedades.

25. Un equipo [?] que comprende en recipientes separados en un paquete único, composiciones farmacéuticas que se usan en combinación para tratar el Virus de Inmunodeficiencia Humana que comprende en un recipiente una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un antagonista CCR5 de la reivindicación 16 en un portador farmacéuticamente aceptable y en recipientes separados, una o más composiciones farmacéuticas que comprenden

242
~~142~~

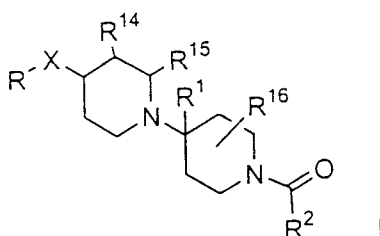
una cantidad eficaz de un agente antiviral u otro agente útil para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana en un portador farmacéuticamente aceptable.



243

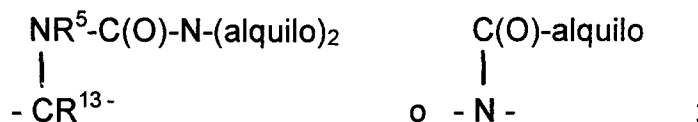
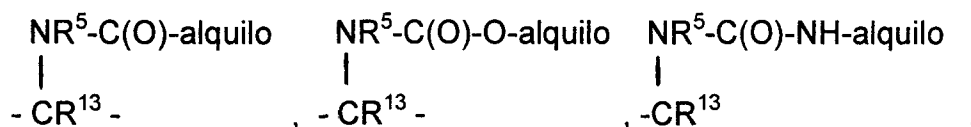
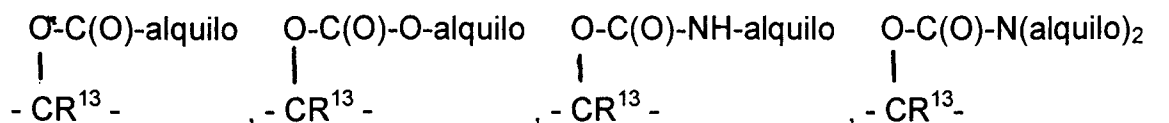
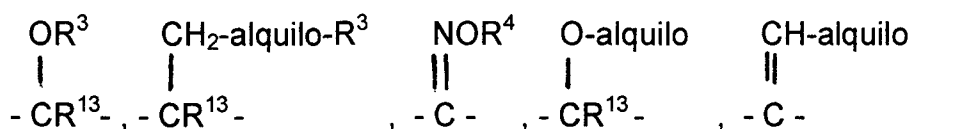
Resumen

El uso de antagonistas CCR5 que tienen la fórmula:



o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

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



R es fenilo, piridilo, tiofenilo o naftilo opcionalmente sustituido;

R¹ es H, alquilo o alquenilo;

R² es fenilo, fenilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, naftilo, fluorenilo o difenilmetilo opcionalmente sustituido;

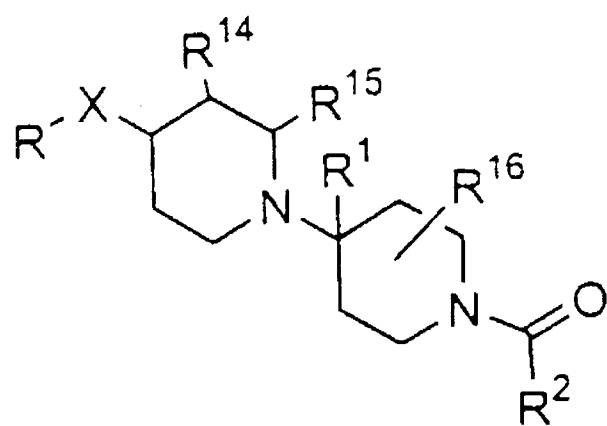
R^3 es fenilo, heteroarilo o naftilo opcionalmente sustituido;

R^4 es H, alquilo, flúor-alquilo, ciclopropilmetilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-alquilo}$, $-\text{CH}_2\text{C(O)-O-alquilo}$, $-\text{CH}_2\text{C(O)-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C(O)-NHalquilo}$ o $-\text{CH}_2\text{C(O)-N(alquilo)}_2$;

R^{19} es fenilo, heteroarilo o naftilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo opcionalmente sustituido; y

R^5 , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno o alquilo para el tratamiento de HIV, rechazo a los trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple, así como también nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y la combinación de antagonistas CCR5 de la invención en combinación con agentes antivirales que son útiles en el tratamiento de HIV o agentes que son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

245
~~244~~
2



I

15. Los folios 249 y 250 son tarjetas #202012*
junio 06/2000*.

NOTA: Se retiran los folios 247 = arte final
Folio = 251 = Extracto para publicación.
y 252

523 24/6
253

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS P

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00331252 00000000 Folios: 252
Fecha (AMD): 2003-05-02 17:05:13
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 122 []
- Reivindicaciones 218 []
- Resumen 245 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-031252

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI [X] NO [] NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI [X] NO [] NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI [X] NO [] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: NINGUNA

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI [X] NO [] Se ajusta a los aspectos FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI [X] NO [] Se recomienda PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 3 de mayo del 2000.

MFA

EXAMINADOR JURIDICO

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00-31252

430

2000-06-06

CONCEPTO TÉCNICO N° 872

IPC: A61K 31/445

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

*La reivindicación 25 se refiere a un equipo, el cual no esta definido como tal, porque se define en terminos de su contenido, cuando lo correcto es definir un equipo por la conformación de cada uno de sus elementos que componen y de la forma especial como se integran.

Santa Fe de Bogotá, D.C., 06 de junio de 2000

202012

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430
2000-07-21

EXPEDIENTE 00-31252

AUTO 1290

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor CARLOS R. OLARTE, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

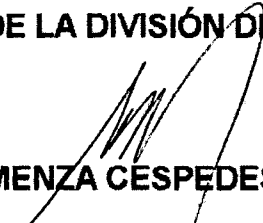
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

25 JUL 2000

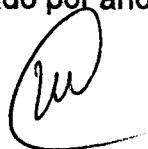
LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

12 7 JUL 2000



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA