



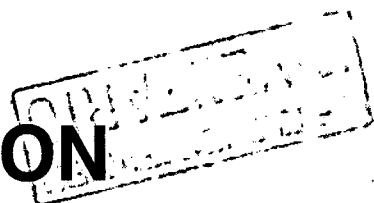
00-31259

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



2000 - 31259

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO
ANTAGONISTAS DE CCR5

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K³¹/495, ³¹/445

71. SOLICITANTE SCHERING CORPORATION
Kenilworth, Estado de New Jersey, Estados
DOMICILIO Unidos de América

74. APODERADO CARLOS R. OLARDE

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



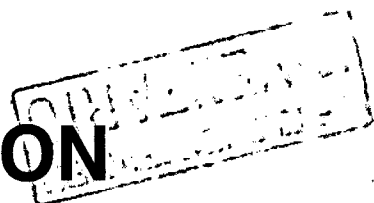
00-31259

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



2000 - 31259

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO
ANTAGONISTAS DE CCR5

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K³¹/495, ³¹/445

71. SOLICITANTE SCHERING CORPORATION
Kenilworth, Estado de New Jersey, Estados
DOMICILIO Unidos de América

74. APODERADO CARLOS R OLARDE

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



00 31259

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : C0331259
Fecha (AMD): 2003-05-02 17:06:11
Trasite : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 240

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, ELIZABETH M. SMITH, JAYARAM R. TAGAT, MARK A. LAUGHLIN, MARC A.

LABROLI, JOHN W. CLADER, STUART W. McCOMBIE, MICHAEL W. MILLER, ANANDAN
PALANI, RUO STEENSMA, SUSAN F. VICE, ERIC GILBERT

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

DERIVADOS DE PIPERAZINA 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

09/305,226

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/495, 31/445

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** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo 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 ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 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 CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00331259 00000000

Folios: 240

Fecha (AMD): 2000-05-02 17:06:11

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 21,342
FECHA : MARZO 31 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAG	VF. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-24-9	950432	18,995,000.00

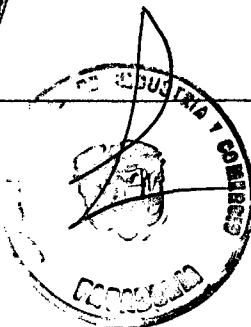
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TERMITES 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
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

12

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.

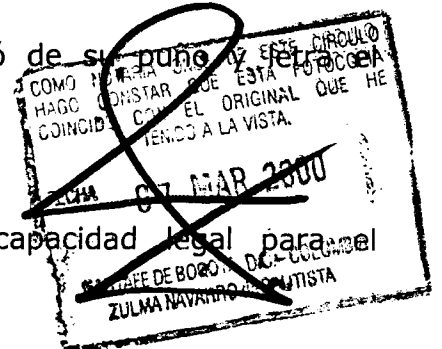
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINJUSTICIA

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

(Sello notarial
en relieve)

EL SUSCRITO, TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY,
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 R.
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

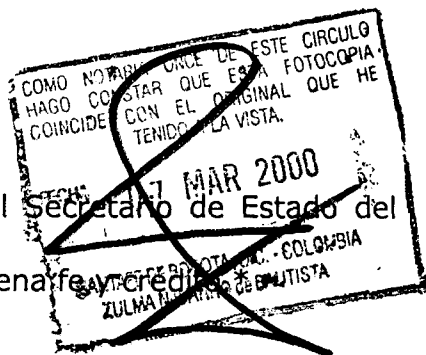
No. 0021819-1

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**

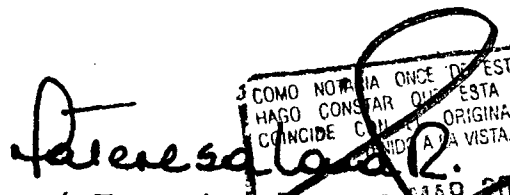
Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

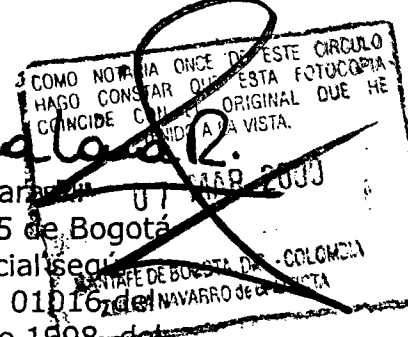

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

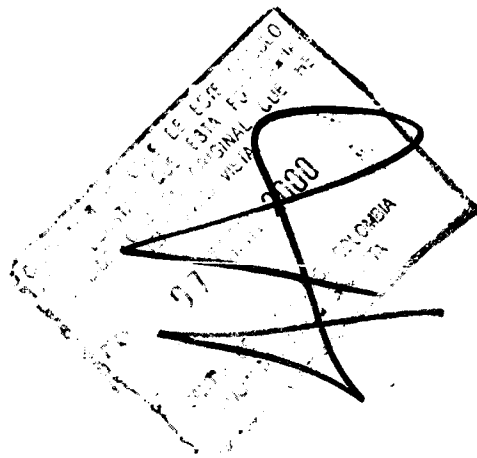
EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 3365 de fecha 12 de noviembre de 1999 y legalización de la firma de la Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores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





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

341754
TERESA LAZAR
NOMBRE APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
CONDICIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1999 DIC 13 A 11:01

JEFE 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:

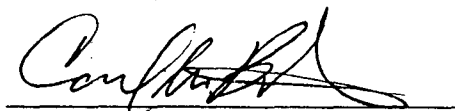
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

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

1999


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:

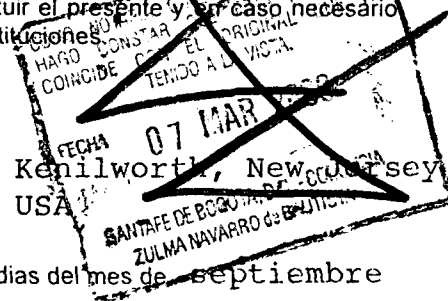
Solicitud de patente, fusiones, cambio de nombre, trasposos, solicitud y presentación de oposiciones, cambio de domicilio

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 juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dandoles asimismo facultad para sustituir el 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

having its home office in

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.

5. 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 legítima.

6. 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:

Certificate of Incorporation, as amended, dated April 4, 1996

Certificate of Restated Incorporation, filed June 16, 1997

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:

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

El Notario Público

10



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 3365

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

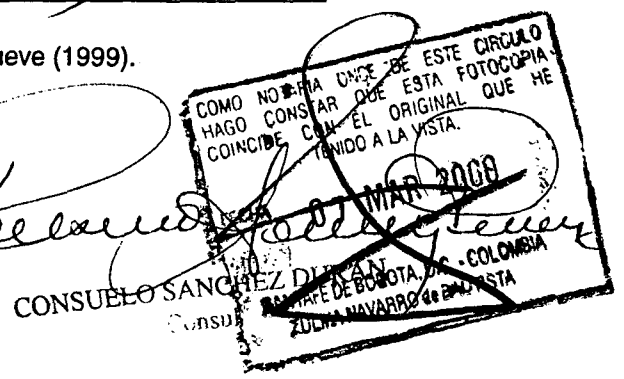
Que es auténtica la firma de Patrick O. Hatthet,
quien el día Diciembre 4 de 1999
desempeñaba las funciones de Of. de Asst. Depto. de Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Podar

Dado en Washington, D.C. a los doce (12) días del mes de 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)

[Handwritten signature]



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Consentido
426110

Remb
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DEC 10 A 9:22

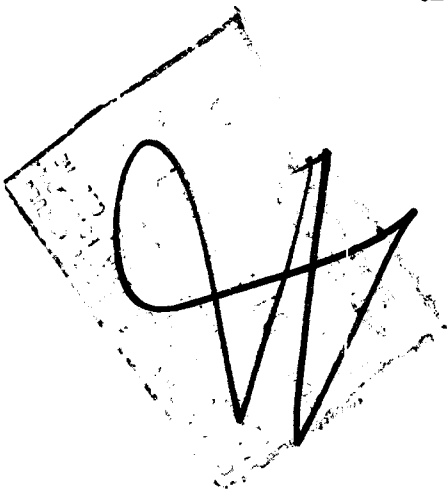
JEFE DE LEGALIZACIONES
CANAL DE BROGATA D.C.



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.*

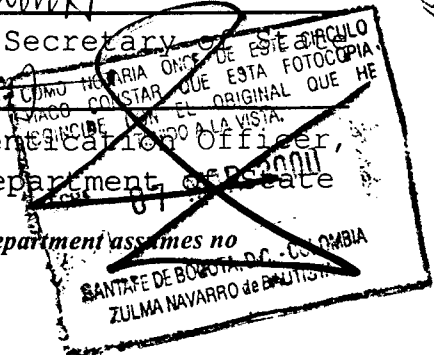
In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fourth day of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

Strobe Talbott

By *Rmk D. Navarro*
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

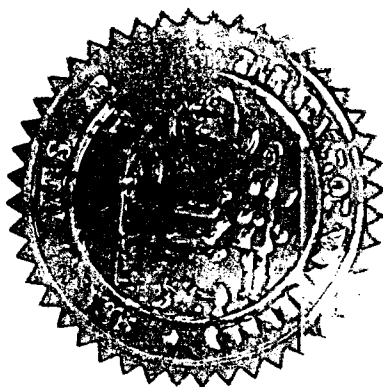
21

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

MARGUERITE LA CORTE

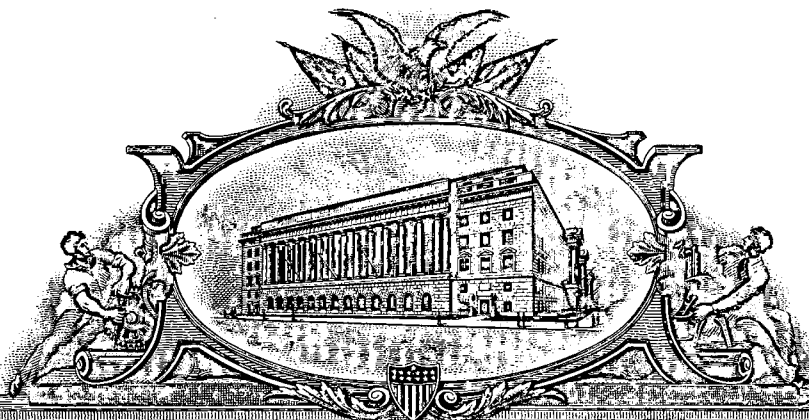
THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER 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





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 15, 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: 09/305,226

FILING DATE: May 04, 1999



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

T. Lawrence

**T. LAWRENCE
Certifying Officer**

05/04/99
1c558 U.S. PTO

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

Approved for use through 09/30/2000. OMB 0651-0032
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
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.

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL (Only for new nonprovisional applications under 37 C.F.R. § 1.53(b))	Attorney Docket No. IN01032
	First Inventor or Application Identifier Bahige M. Baroudy
	Title Piperazine Derivatives Useful As CCR5 Antagonists
	Express Mail Label No.

APPLICATION ELEMENTS See MPEP chapter 600 concerning utility patent application contents.		ADDRESS TO: Assistant Commissioner for Patents Box Patent Application Washington, DC 20231			
1. ☒ * Fee Transmittal Form (e.g., PTO/SB/17) (Submit an original and a duplicate for fee processing)	5. ☐ Microfiche Computer Program (Appendix)	ACCOMPANYING APPLICATION PARTS 7. ☐ Assignment Papers (cover sheet & document(s)) 8. ☐ 37 C.F.R. § 3.73(b) Statement ☒ Power of Attorney (when there is an assignee) 9. ☐ English Translation Document (if applicable) 10. ☐ Information Disclosure Statement (IDS)/PTO-1449 ☐ Copies of IDS Citations 11. ☐ Preliminary Amendment 12. ☒ Return Receipt Postcard (MPEP 503) (Should be specifically itemized) 13. ☐ * Small Entity Statement filed in prior application, Status still proper and desired (PTO/SB/09-12) 14. ☐ Certified Copy of Priority Document(s) (if foreign priority is claimed) 15. ☐ Other: _____			
2. ☒ Specification [Total Pages 65] - 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	6. Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission (if applicable, all necessary) a. ☐ Computer Readable Copy b. ☐ Paper Copy (identical to computer copy) c. ☐ Statement verifying identity of above copies				
3. ☐ Drawing(s) (35 U.S.C. 113) [Total Sheets 5]					
4. Oath or Declaration [Total Pages 5] a. ☒ Newly executed (original or copy) b. ☐ Copy from a prior application (37 C.F.R. § 1.63(d)) (for continuation/divisional with Box 16 completed) i. ☐ 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 & 13: IN ORDER TO BE ENTITLED TO PAY SMALL ENTITY FEES, A SMALL ENTITY STATEMENT IS REQUIRED (37 C.F.R. § 1.37), EXCEPT IF ONE FILED IN A PRIOR APPLICATION IS RELIED UPON (37 C.F.R. § 1.29).					
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
Country	USA	Telephone	908-298-5067		
		Zip Code	07033-0530		
		Fax	(908) 298-5388		
Name (Print/Type)	Anita W. Magatti	Registration No. (Attorney/Agent)	29,825		
Signature	<i>Anita W. Magatti</i>	Date	5/14/99		

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.

[illegible]

PIPERAZINE DERIVATIVES USEFUL AS CCR5 ANTAGONISTS

The present invention relates to piperazine derivatives useful as selective CCR5 antagonists, pharmaceutical compositions containing the 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 agent useful in the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV).

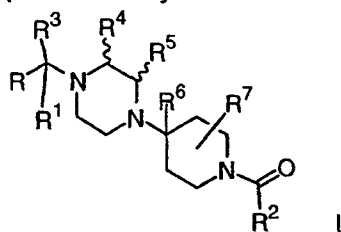
The global health crisis caused by HIV, the causative agent of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), is unquestioned, and while recent advances in drug therapies have been successful in slowing the progression of AIDS, there is still a need to find a safer, more efficient, less expensive way to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

It has been reported that the CCR5 gene plays a role in resistance to HIV infection. HIV infection is initiated 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, 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 antagonists.

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

SUMMARY OF THE INVENTION

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



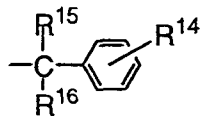
5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R is R⁸-phenyl, R⁸-pyridyl, R⁸-thiophenyl or R⁸-naphthyl;

R¹ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

10 R² is R⁹, R¹⁰, R¹¹-phenyl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituted 6-membered heteroaryl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituted 6-membered heteroaryl N-oxide; R¹², R¹³-substituted 5-membered heteroaryl; naphthyl; fluorenyl;



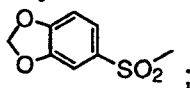
diphenylmethyl or

R³ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, R⁸-phenyl, R⁸-benzyl, R⁸-naphthyl, or R⁸ heteroaryl;

15 R⁴, R⁵, R⁷ and R¹³ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl;

R⁶ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or C₂-C₆ alkenyl;

20 R⁸ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-phenyl, R¹⁴-benzyl,

CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃) and  ;

R⁹ and R¹⁰ are independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, halogen, -NH₂, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acyl, and -OCF₃;

R¹¹ is hydrogen, phenyl or R⁹;

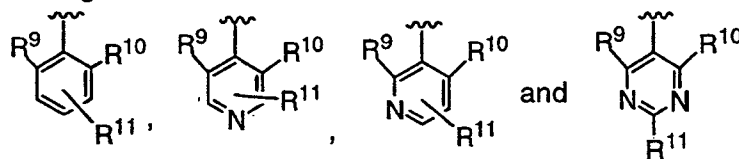
25 R¹² is (C₁-C₆)alkyl, -NH₂ or R¹⁴-phenyl;

R¹⁴ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆) alkyl and halogen; and

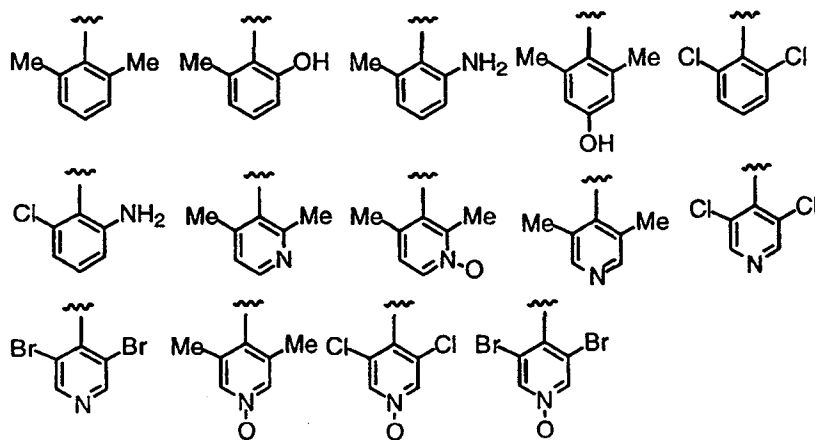
30 R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶ together are a C₂-C₅ alkylene group and with the carbon to which they are attached form a spiro ring of 3 to 6 carbon atoms.

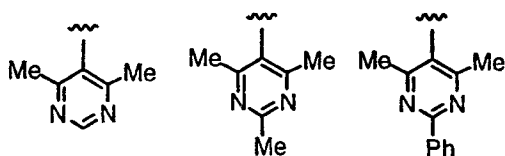
Preferred are compounds of formula I wherein R is R⁸-phenyl or R⁸-naphthyl, especially wherein R⁸ is a single substituent, and especially wherein the R⁸ substituent is in the 4-position. For R⁸-phenyl, preferred R⁸ substituents are -CF₃, -OCF₃, CH₃SO₂-, CH₃CO-, CH₃C(=NOCH₃)-, Br and I. For R⁸-naphthyl, R⁸ is preferably C₁-C₆ alkoxy. Also preferred are compounds of formula I wherein R³ is hydrogen, (C₁-C₆) alkyl, R⁸-phenyl, R⁸-benzyl or R⁸-pyridyl; more preferred definitions for R³ are methyl, ethyl, phenyl, benzyl and pyridyl. R¹ is preferably hydrogen. For compounds of formula I, R⁶ is preferably hydrogen or methyl, especially methyl. R⁴ is preferably methyl; R⁵ and R⁷ are each preferably hydrogen.

In compounds of formula I, R² is preferably R⁹, R¹⁰, R¹¹-phenyl, R⁹, R¹⁰, R¹¹-pyridyl or an N-oxide thereof, or R⁹, R¹⁰, R¹¹-pyrimidyl. When R² is pyridyl, it is preferably 3- or 4-pyridyl, and when pyrimidyl, it is preferably 5-pyrimidyl. The R⁹ and R¹⁰ substituents are preferably attached to carbon ring members adjacent to the carbon joining the ring to the rest of the molecule and the R¹¹ substituent can be attached to any of the remaining unsubstituted carbon ring members, for example as shown in the following structures:

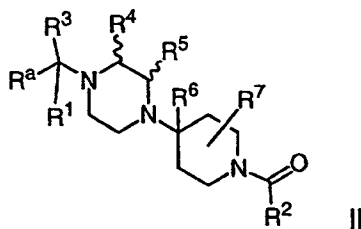


Preferred R⁹ and R¹⁰ substituents are: (C₁-C₆)alkyl, especially methyl; halogen, especially chloro or bromo, -OH and -NH₂. When R² is phenyl, R¹¹ is preferably hydrogen or -OH; when R² is pyridyl, R¹¹ is preferably hydrogen; and when R² is pyrimidyl, R¹¹ is preferably hydrogen, methyl or phenyl. Examples of particularly preferred R² groups are as follows:





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



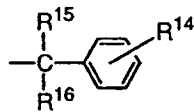
5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

(1) R^a is R^{8a} -phenyl, R^{8b} -pyridyl, R^{8b} -thiophenyl or R^8 -naphthyl;

R^1 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl;

10 R^2 is R^9 , R^{10} , R^{11} -phenyl; R^9 , R^{10} , R^{11} -substituted 6-membered heteroaryl; R^9 , R^{10} , R^{11} -substituted 6-membered heteroaryl N-oxide; R^{12} , R^{13} -substituted 5-membered heteroaryl; naphthyl; fluorenyl;



diphenylmethyl or

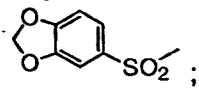
R^3 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, R^8 -phenyl, R^8 -benzyl, R^8 -naphthyl, or R^8 -heteroaryl;

15 R^4 , R^5 , R^7 and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C_1 - C_6)-alkyl;

R^6 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl or C_2 - C_6 alkenyl;

20 R^8 is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -phenyl, R^{14} -benzyl,

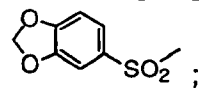
$CH_3C(=NOCH_3)$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ and



R^{8a} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $-CF_3$, CF_3O- , $-CN$, CF_3SO_2- and R^{14} -phenyl;

25 R^{8b} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CF_3SO_2- ,

R^{14} -benzyl, $CH_3C(=NOCH_3)$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ and



R⁹ and R¹⁰ are independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, halogen, -NH₂, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acyl, and -OCF₃;

R¹¹ is hydrogen, phenyl or R⁹;

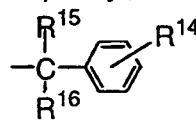
R¹² is (C₁-C₆)alkyl, -NH₂ or R¹⁴-phenyl;

5 R¹⁴ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆) alkyl and halogen; and

R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶ together are a C₂-C₅ alkylene group and with the carbon to which they are attached form a

10 spiro ring of 3 to 6 carbon atoms; or

(2) R^a is R⁸-phenyl, R⁸-pyridyl or R⁸-thiophenyl;



R² is fluorenyl, diphenylmethyl or ; and

R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are as defined in (1).

15

Preferred compounds of formula II are those defined in (1).

More preferred are those of formula II(1) wherein R^a is R^{8a}-phenyl or R⁸-naphthyl, wherein R^{8a} is -CF₃, CF₃O- or halogen and R⁸ is C₁-C₆ alkoxy. The R^{8a} or R⁸ substituent is preferably a single substituent; it is

20 especially preferred that the R^{8a} or R⁸ substituent is in the 4-position. Also preferred are compounds of formula II(1) wherein R³ is hydrogen, (C₁-C₆) alkyl, R⁸-phenyl, R⁸-benzyl or R⁸-pyridyl; more preferred definitions for R³ are methyl, ethyl, phenyl, benzyl and pyridyl. R¹ is preferably hydrogen.

For compounds of formula II(1), R⁶ is preferably hydrogen or methyl, 25 especially methyl. R⁴ is preferably methyl; R⁵ and R⁷ are each preferably hydrogen.

R² in formula II(1) is preferably as defined for formula I, i.e., R⁹, R¹⁰, R¹¹-phenyl, R⁹, R¹⁰, R¹¹-pyridyl or an N-oxide thereof, or R⁹, R¹⁰, R¹¹-pyrimidyl, wherein the R⁹, R¹⁰, R¹¹-substitution is as defined above for 30 preferred compounds of formula I.

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.

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

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 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.

AcyI 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 R¹⁴-phenyl or R¹⁴-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 R⁹, R¹⁰ or R¹¹ 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 R¹² or R¹³ 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^{12} and R^{13} substituents are preferably attached to carbon ring members adjacent to the carbon joining the ring to the rest of the molecule, and R^{12} 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^{12} 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.

- One or more, preferably one to four, antiviral agents useful in anti-
- 15 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 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
- 20 contemplated for use in combination with the compounds of the present invention comprise nucleoside and nucleotide reverse transcriptase 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
- 25 Active Antiretroviral Therapy) are contemplated for use in combination with the CCR5 antagonists of this invention.

- 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
- 30 transcriptase, the enzyme which catalyzes the conversion of viral genomic HIV-1 RNA into proviral HIV-1 DNA.

- 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
- 35 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, a 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-thioprimide under development by Pharmacia and Upjohn, Bridgewater NJ 08807; AG-1549 (formerly Shionogi # S-1153); 5-(3,5-dichlorophenyl)-thio-4-isopropyl-1-(4-pyridyl)methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl carbonate disclosed in WO 96 /10019 and under clinical development by Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; MKC-442 (1-(ethoxy-

methyl)-5-(1-methylethyl)-6-(phenylmethyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidinedione) discovered by Mitsubishi Chemical Co. and under development by Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; and (+)-calanolide A (NSC-675451) and B, coumarin derivatives disclosed in NIH U.S. Patent No. 5,489,697, licensed to Med Chem Research, which is co-developing (+) calanolide A with Vita-Invest as an orally administrable product.

The term "protease inhibitor" ("PI") as used herein means inhibitors of the HIV-1 protease, an enzyme required for the proteolytic cleavage of viral polyprotein precursors (e.g., viral GAG and GAG Pol polyproteins), into the individual functional proteins found in infectious HIV-1. HIV protease inhibitors include compounds having a peptidomimetic structure, high molecular weight (7600 daltons) and substantial peptide character, e.g. CRIXIVAN (available from Merck) as well as nonpeptide protease inhibitors e.g., VIRACEPT (available from Agouron).

Typical suitable PIs include saquinavir (Ro 31-8959) available in hard gel capsules under the INVIRASE tradename and as soft gel capsules under the FORTOUASE tradename from Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538) available under the NORVIR tradename from Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064; indinavir (MK-639) available under the CRIXIVAN tradename from Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004; nelfinavir (AG-1343) available under the VIRACEPT tradename from Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; amprenavir (141W94), tradename AGENERASE, a non-peptide protease inhibitor under development by Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211 and available from Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC under an expanded access program; lasinavir (BMS-234475) available from Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 (originally discovered by Novartis, Basel, Switzerland (CGP-61755); DMP-450, a cyclic urea discovered by Dupont and under development by Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322623, an azapeptide under development by Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543, as a 2nd-generation HIV-1 PI; ABT-378 under development by Abbott, Abbott Park, IL 60064; and AG-1549 an orally active imidazole carbamate discovered by Shionogi (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

664050 " 923360

ribonucleoside triphosphate reductase inhibitor, the enzyme involved in the activation of T-cells, was discovered at the NCI 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, Takeda EP-0176299, and Chiron U. S. Patent Nos. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585, and 4949314 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 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. 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 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 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 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
- (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 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

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

B. Quadruple Combination Therapies⁴

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

C. ALTERNATIVES⁵

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

FOOTNOTES TO TABLE

1. One of the following: zidovudine + lamivudine; zidovudine + didanosine; stavudine + lamivudine; stavudine + didanosine; 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.
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.

Certain compounds of the invention may exist in different isomeric forms (e.g., enantiomers, diastereoisomers, atropisomers and rotamers).

664050" 92290E60

The invention contemplates all such isomers both in pure form and in admixture, including racemic mixtures.

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.

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.

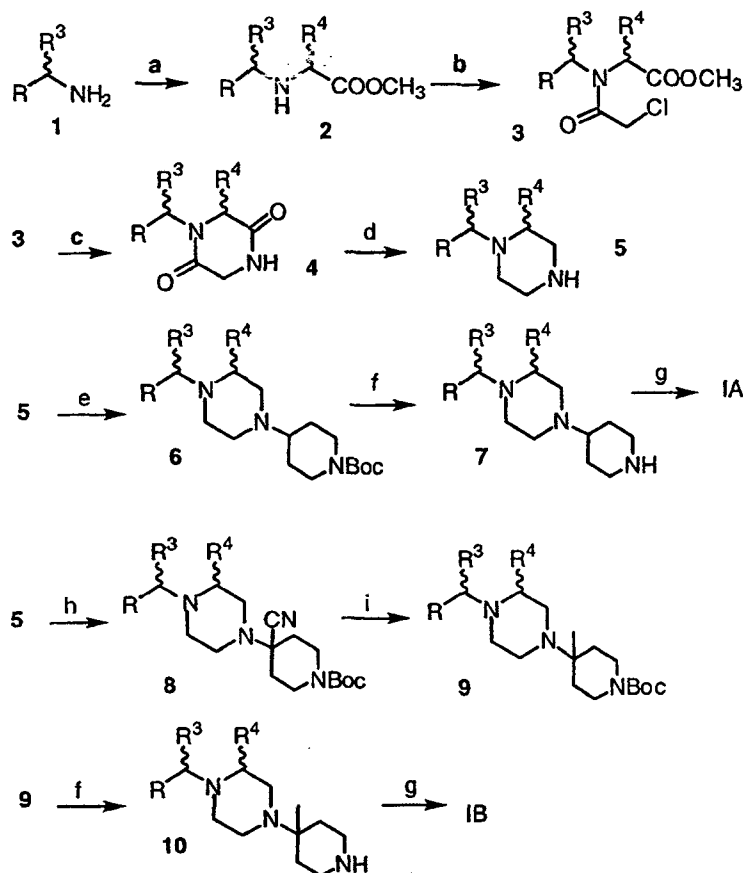
All such acid and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

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 and WO98/05292.

The following solvents and reagents may be referred to herein by the abbreviations indicated: tetrahydrofuran (THF); ethanol (EtOH); methanol (MeOH); acetic acid (HOAc or AcOH); ethyl acetate (EtOAc); N,N-dimethylformamide (DMF); trifluoroacetic acid (TFA); 1-hydroxybenzotriazole (HOBT); m-chloroperbenzoic acid (MCPBA); triethylamine

(Et₃N); diethyl ether (Et₂O); dimethylsulfoxide (DMSO); and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (DEC). RT is room temperature.

Scheme 1



5

Reagents and conditions: a: R⁴CH(OSO₂CF₃)CO₂CH₃, base (e.g., K₂CO₃); b: ClCH₂COCl; c: NH₃; d: NaBH₄-BF₃; e: N-Boc-4-piperidone, NaBH(OAc)₃; f: CF₃CO₂H; g: acylation; h: N-Boc-4-piperidone, Ti(OPr-i)₄, Et₂AlCN; i: CH₃MgBr.

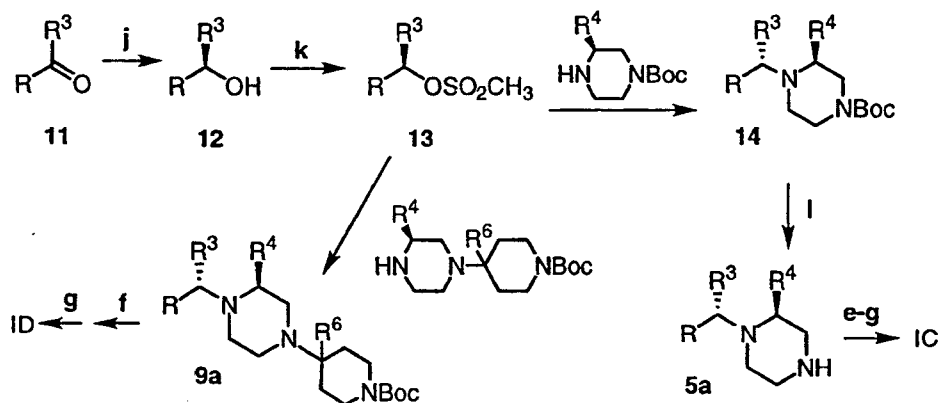
10

In Scheme 1, a benzylamine (1), wherein R and R³ are as defined above and R¹ is hydrogen, is converted via (2) and (3) to the diketopiperazine (4), wherein R⁴ is as defined above, which is reduced to the piperazine (5). Depending upon the desired R⁶ substituent, this is processed in two ways. Reductive amination gives (6), which can be deprotected to (7) and finally acylated to the compounds of formula IA wherein R⁵ and R⁶ are H; alternatively, a modified Strecker reaction on (5) gives the aminonitrile (8), which, after treatment with methyl Grignard to give (9), deprotection to (10) and final N-acylation affords the compounds of formula IB wherein R⁵ is H and R⁶ is methyl. Acylation of

15

(7) and (10) is carried out under standard conditions, e.g., with a compound R^2COOH and reagents such as DEC and HOBT. Use of a chiral compound of formula 1, e.g., (S)-methyl 4-substituted benzylamine, and a chiral lactate in step a, e.g., methyl (R)-lactate triflate, will result in chiral compounds of formulas IA and IB.

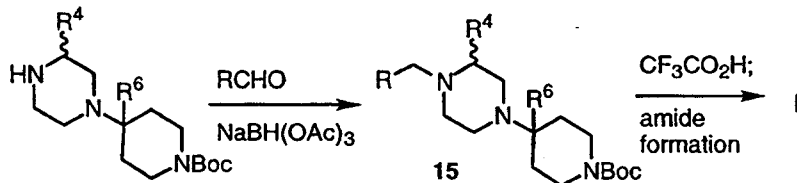
Scheme 2



Reagents: j: oxaborazolidine, BH_3 ; k: CH_3SO_2Cl , base; l: CF_3CO_2H .

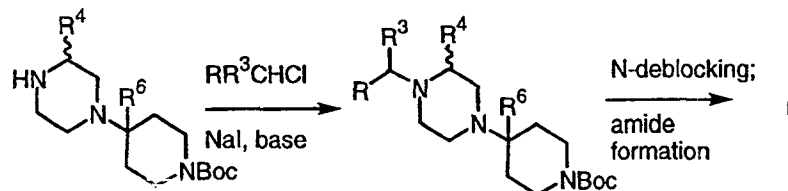
In Scheme 2, the compounds are prepared by an alkylation process on a pre-formed piperazine derivative. For example, preferred compounds with the S,S stereochemistry may be obtained in this way by chiral reduction of a ketone (11) to the alcohol (12), activation as the mesylate, and displacement with inversion by treatment with a suitable piperazine, which may either be mono-protected, in which case final elaboration requires deprotection followed by the steps described in (e) - (g) in Scheme 1 to obtain IC, or may be elaborated prior to the displacement step, in which case the final steps are (f) and (g) (deprotection and acylation) as in Scheme 1 to obtain ID.

Scheme 3



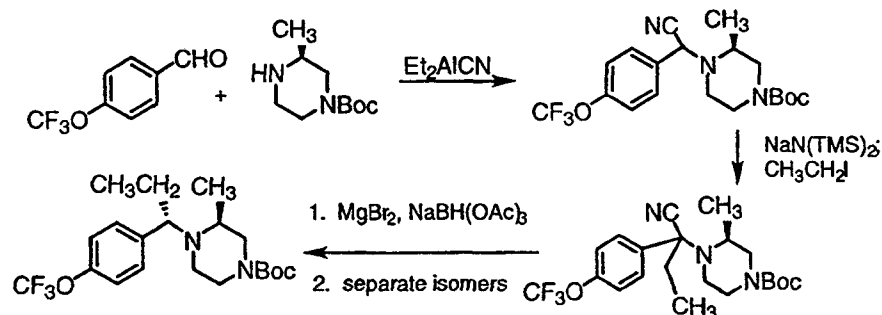
For compounds where R^3 and R^1 are each H, either the alkylation route of Scheme 2 or a reductive amination method as typified in Scheme 3 can be used.

Scheme 4

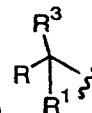


For diaryl compounds, wherein R and R³ are each aryl, an alkylation method as typified in Scheme 4 is preferred.

5 Scheme 5



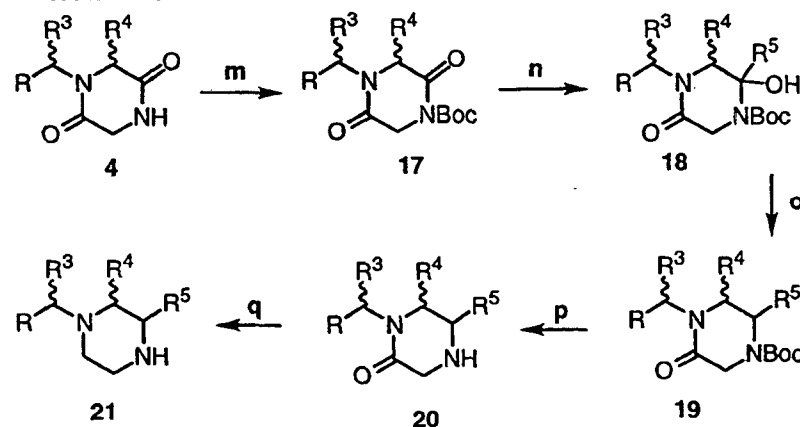
Piperazines of formula 14, especially those wherein R³ is C₂-C₆



alkyl or benzyl, may also be obtained by a process wherein the portion is introduced as shown above by an alkylation-decyanation

sequence. The reaction is exemplified for compounds wherein R is CF₃O-phenyl, R¹ is hydrogen, R³ is ethyl and R⁴ is methyl, but using appropriate starting materials, other compounds of formula 14 can be similarly prepared.

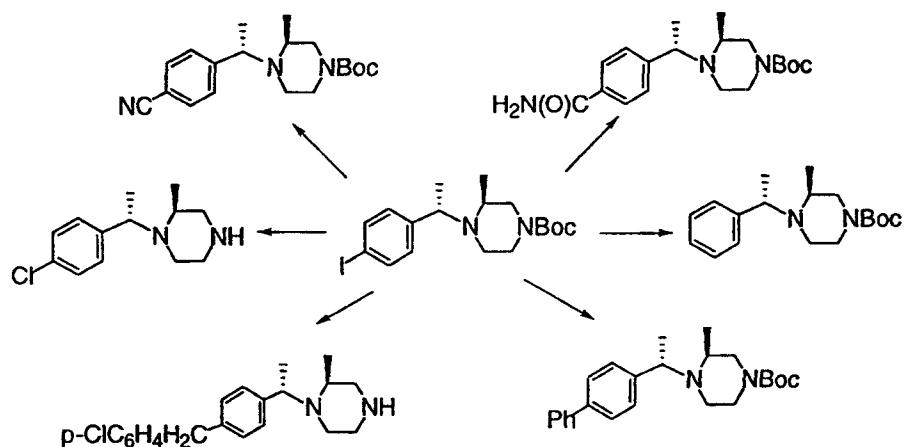
Scheme 6



Reagents: m: BOC₂O, base; n: R⁶MgBr; o: CCl₃CO₂H, NaBH₃CN; p: CF₃CO₂H; q: NaBH₄, BF₃.

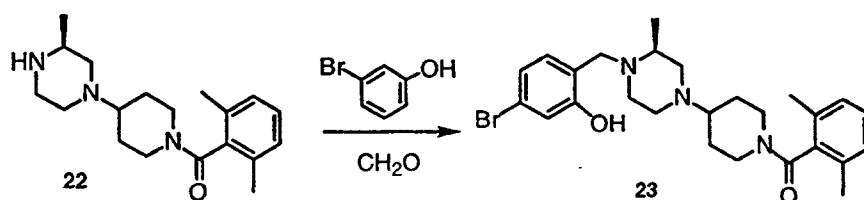
As shown in Scheme 6, compounds bearing an additional alkyl group at R⁵ on the piperazine ring may be prepared from the diketopiperazine intermediates (4) of Scheme 1. (4) is activated by conversion to the N(t-butoxycarbonyl) compound (17); addition of a Grignard reagent and sequential reduction, deprotection and lactam reduction provides (21), which can be used to prepare compounds of formula I in the manner described for intermediate (5) in Scheme 1.

Scheme 7



Many piperazines wherein R is R⁸-phenyl (or their Boc derivatives) shown in Scheme 1 can be obtained from a common intermediate, wherein R⁸ is I. Several examples are shown in the above scheme, wherein R⁸ is converted to Cl, CN, -C(O)NH₂, H, Ph and p-ClC₆H₄CH₂-. Detailed procedures for these conversions are provided in the examples below. The resultant piperazine or BOC-piperazine is then treated as shown in Scheme 1.

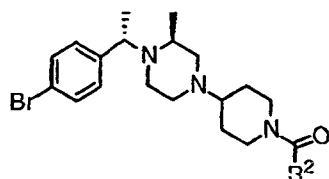
Scheme 8



Some compounds of the invention may be obtained by a Mannich method, as shown in the specific example of Scheme 8.

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.

Example 1



- A. $R^2 = 2,6\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3$
 B. $R^2 = 2\text{-Me-6-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_3$
 C. $R^2 = 2\text{-NH}_2\text{-6-Cl-C}_6\text{H}_3$

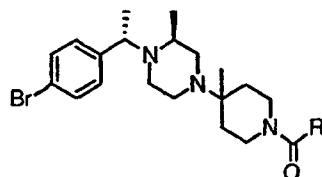
- Step 1:** Stir methyl R-lactate (5.0 g) in CH_2Cl_2 (40 ml) at -70°C and add trifluoromethanesulfonic anhydride (7.6 ml), then 2,6-lutidine (7.8 ml).
- 5 Remove the cooling, stir 0.5h, wash with 2N HCl and add the organic solution to (S)-methyl 4-bromobenzylamine (9.0 g) and K_2CO_3 (11.2 g) in water (60 ml). Stir 20h at RT, dry the organic phase over K_2CO_3 , evaporate and chromatograph on silica gel with $\text{Et}_2\text{O-CH}_2\text{Cl}_2$ to give the desired product (7.50 g) as a thick oil.
- 10 **Step 2:** Reflux the product of step 1 (7.5 g) in 1,2-dichloroethane (40 ml) and ClCH_2COCl (5.0 ml) for 5h, then evaporate and use the resultant residue directly in the next step.
- Step 3:** Stir the product of step 2 in DMSO (80 ml), water (10 ml) and NaI (8 g), cool in ice, add conc. NH_4OH solution (15 ml) and stir to RT for 20h.
- 15 Add water (200 ml) dropwise, collect the solid, wash well with water and dry at $70^\circ\text{C}/5\text{ mm}$ to give the diketopiperazine, suitable for the next step.
- Step 4:** Stir a mixture of the product of step 3 (6.8 g), 1,2-dimethoxyethane (60 ml) and NaBH_4 (3.4 g) under N_2 , add $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (6.8 ml) dropwise, then heat at 100°C for 10h. Cool and add CH_3OH (20 ml) dropwise, followed
- 20 by conc. HCl (30 ml). Heat at 100°C for 1h., cool, basify with excess 2N NaOH and extract with EtOAc. Dry over K_2CO_3 and evaporate to obtain the piperazine (5.85 g), suitable for the next step.
- Step 5:** Stir for 20h. at RT a mixture of the product of step 4 (5.48 g), N-Boc-4-piperidinone (4.32 g), HOAc (1.15 ml), CH_2Cl_2 (80 ml) and sodium triacetoxo-borohydride ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) (8.3 g). Add excess aqueous
- 25 Na_2CO_3 solution slowly, stir for 0.5h, separate and filter the organic phase through a pad of silica gel, washing with 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ to elute all of the product. Evaporate and dissolve the residue in Et_2O (100 ml). Stir and add a 4M solution of HCl in 1,4-dioxane (10 ml) dropwise. Collect the
- 30 solid, wash with Et_2O , and stir with CH_2Cl_2 and excess aqueous NaOH. Dry the organic phase over K_2CO_3 and evaporate to obtain the desired product (5.45 g).
- Step 6:** Stir at RT for 2h a mixture of the product of step 5 (1.5 g) and TFA (4 ml). Evaporate, dissolve in CH_2Cl_2 and wash with excess 1N NaOH
- 35 solution. Dry over K_2CO_3 and evaporate to obtain the product (1.15 g).

Compound 1A: Following the standard procedure, react the product of step 6 with 2,6-dimethylbenzoyl chloride in CH_2Cl_2 and aqueous NaOH, and convert the product to the hydrochloride. Mp 185-192° C (decomposition). HRMS found: 498.2130; MH^+ Calc: 498.2120.

5 **Compound 1B:** Following the standard procedure, couple the product of step 6 with 2-amino-6-methylbenzoic acid using HOBt and DEC with diisopropylethylamine in DMF, purify the amide by preparative TLC and convert to the hydrochloride. Mp 188-196° C (decomposition). HRMS found: 499.2069; MH^+ Calc: 499.2072.

10 **Compound 1C:** Following the above method, couple the product of step 6 with 2-amino-6-chlorobenzoic acid and convert after purification to the hydrochloride. Mp 192-200° C (decomposition). HRMS found: 519.1530; MH^+ Calc: 519.1526.

Example 2



- A. $\text{R}^2 = 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$
- B. $\text{R}^2 = 2\text{-NH}_2\text{-6-Cl-C}_6\text{H}_3$
- C. $\text{R}^2 = 2\text{-Me-6-OH-C}_6\text{H}_3$
- D. $\text{R}^2 = 2\text{-Me-6-NH}_2\text{C}_6\text{H}_3$

15 **Step 1:** Stir the product of Example 1, step 4 (1.00 g), N-t-butoxycarbonyl-4-piperidinone (0.77 g) and titanium (IV) isopropoxide ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) (1.00 g) for 20h at RT in CH_2Cl_2 (15 ml), reflux for 3h and cool to RT. Add diethylaluminum cyanide (Et_2AlCN) (4.2 ml of 1M toluene solution) and the stir for 5 days at RT under dry N_2 . Workup in CH_2Cl_2 -aq. NaOH, dry and evaporate the organic phase and chromatograph on silica gel with CH_2Cl_2 - CH_3OH (100:1) to obtain the desired product (0.72 g).

20 **Step 2:** React the product of step 1 (0.70 g) in dry THF (15 ml) under N_2 with CH_3MgBr (4 ml of 3M Et_2O solution) at RT for 20h. Workup in EtOAc-water and filter the organic phase through silica gel, washing with EtOAc. Evaporate to obtain the desired product (0.65 g).

Step 3: Deprotect the product of step 2 with TFA according to the procedure described in Example 1, step 6.

30 **Compound 2A:** React the product of step 3 with dimethylbenzoyl chloride as described in Example 1 and convert to the HCl salt. Mp 180-187° C (decomposition). HRMS Found: 512.2272; MH^+ Calc: 512.2276.

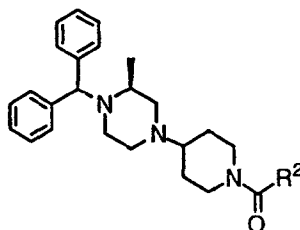
35 **Compound 2B:** React the product of step 3 with 2-amino-6-chlorobenzoic acid as described in Example 1, purify the crude product by preparative TLC and convert to the HCl salt. Mp 195-200° C (decomposition). HRMS Found: 535.1662; MH^+ Calc: 535.1652.

34

Compound 2C: React the product of step 3 with 2-hydroxy-6-methylbenzoic acid as described in Example 1, purify the crude product by preparative TLC and convert to the HCl salt. Mp 206-210° C (decomposition). HRMS Found: 514.2067; MH⁺ Calc: 514.2069.

- 5 Compound 2D: React the product of step 3 with 2-amino-6-methylbenzoic acid using a procedure similar to that described in Example 1, purify the crude product by preparative TLC and convert to the HCl salt. Mp 202-209° C (decomposition). HRMS Found: 513.2227; MH⁺ Calc: 513.2229.

Example 3



- A. R² = 2,6-di-Me-C₆H₃
 B. R² = 2-NH₂-6-Cl-C₆H₃
 C. R² = 2,4-di-Me-3-pyridyl

10

Step 1: Reflux and stir a mixture of S-alanine methyl ester hydrochloride (14 g), anhydrous Na₂CO₃ (60 g), dry CH₃CN (125 ml), chlorodiphenylmethane (22.3 g) and NaI (5 g) for 6 hr. Cool, add ice-H₂O and extract with Et₂O (350 ml, then 50 ml). Combine the Et₂O extracts and wash with portions of 1N aq. HCl: 200 ml, 100 ml, then 4 x 10 ml. Combine the aqueous acid extracts, stir and add excess Na₂CO₃ in small portions until the mixture is basic. Extract with Et₂O, dry over MgSO₄ and evaporate to obtain the N-diphenyl methyl compound (23.2 g).

15

20 Step 2: Reflux all of the above compound with ClCH₂COCl (10 ml) in dichloroethane (60 ml) for 4 h. Evaporate, and co-evaporate with toluene (20 ml). Dissolve the residue in CH₂Cl₂ (200 ml), stir for 0.5 h with activated carbon (10 g), filter and evaporate. Stir the residue with ice cooling in DMSO (200 ml) and gradually add concentrated aqueous NH₃ (100 ml), then NaI (10 g). Stir at RT for 20 hr. Add iced water (500 ml), collect the solid, wash well with water, then with several small portions of a 10:1 hexane-Et₂O mixture, and dry at 50° C with high vacuum to obtain the solid diketopiperazine (15.5 g). Recrystallise a small sample from CH₂Cl₂-hexanes: mp 186-188° C; [α]_D²⁰ = +272.6°.

25

30 Step 3: Stir the product of step 2 (4.0 g) in dimethoxyethane (40 ml) and NaBH₄ (1.6 g) under N₂ and add BF₃·OEt₂ (3.2 ml) slowly. Reflux for 20 h. Cool and add CH₃OH (10 ml) dropwise, then conc. HCl (15 ml). Reflux for 2 h., and work up in excess 2N aq. NaOH and extract with CH₂Cl₂. Dry

064050 92250660

over K_2CO_3 and evaporate. Chromatograph on silica, eluting with CH_2Cl_2 - CH_3OH mixtures, and finally with 5:1:0.1 v/v/v CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH . Combine and evaporate the product fractions to obtain the desired product (1.95 g) as a pale yellow gum.

- 5 Step 4: Stir a mixture of the product of step 3 (0.50 g), N-allyloxycarbonyl-4-piperidone (0.40 g), CH_2Cl_2 (5 ml) and $NaBH(OAc)_3$ (0.70 g) at RT for 20 h. Work up in CH_2Cl_2 and excess aq. NaOH, dry over $MgSO_4$, evaporate and isolate the product by preparative TLC, eluting with 10% Et_2O in CH_2Cl_2 , to obtain the desired compound (0.80 g) as an oil, contaminated with a small amount of starting ketone, but suitable for the next step.

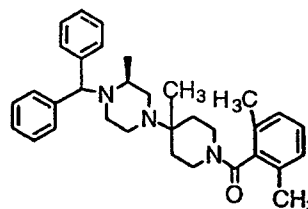
- 10 Step 5: Stir a mixture of the product of step 4 (0.80 g), CH_3CN (20 ml), water (5 ml) and piperidine (1.5 ml). Add tri(4-sulfophenyl)phosphine (0.072 g) and palladium (II) acetate (0.02 g) and stir at RT under N_2 for 2 h. Work up with aqueous NaOH, extract with 5:1 v/v toluene: CH_2Cl_2 , dry over K_2CO_3 and evaporate to obtain a yellow oil, suitable for acylation.

- 15 Compound 3A: Stir and reflux a mixture of the product of step 5 (0.10 g), N-(2,6-dimethoxybenzoyl)-4-piperidinone (0.10 g), CH_2Cl_2 (2 ml) and $NaBH(OAc)_3$ (0.15 g) for 2.5 h., cool, and work up with CH_2Cl_2 and aqueous NaOH. Dry over $MgSO_4$, evaporate and isolate the major product by preparative TLC, eluting with 3:1 v/v Et_2O : CH_2Cl_2 . Precipitate the hydrochloride to obtain the desired compound as the HCl salt (0.13 g). Mp 173-177° C (decomposition). HRMS Found: 482.3175; MH^+ Calc: 482.3171.

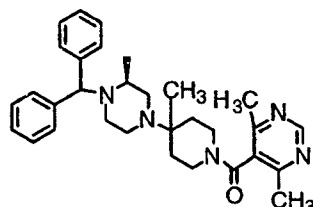
- 20 Compound 3B: Couple the product of step 5 with 2-amino-6-chlorobenzoic acid using DEC-HOBT as described in Example 1, isolate the product by PTLC and precipitate the hydrochloride to give compound 3B. Mp 188-195° C (decomposition). HRMS Found: 503.2567; MH^+ Calc: 503.2578.

- 25 Compound 3C: Couple the product of step 5 with 2,4-dimethylnicotinic acid using DEC-HOBT as described above, isolate the product by PTLC and precipitate the hydrochloride to give compound 3C. Mp 180-188° C (decomposition). HRMS Found: 483.3114; MH^+ Calc: 483.3124.

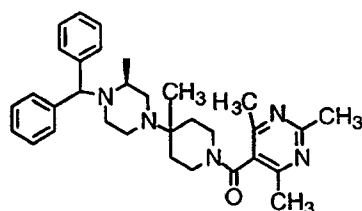
- 30 Using procedures similar to those described above, the following
35 compounds were prepared:



3D; Mp. 85-89°C; HRMS (MH⁺) found: 496.3343

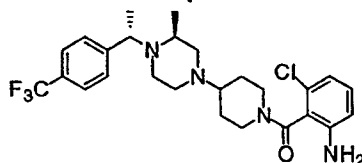


3E; Mp. 170-175°C



3F; Mp. 180-185°C

Example 4



5

Step 1: A solution of 4-trifluoromethyl acetophenone (1.88 g; 10 mmol) in dry THF (10 ml) was cooled in an ice bath and treated with freshly prepared solid (S)-2-methyl oxaborolidine (0.54g; 2 mmol). After 10 min., a solution of 2M borane-methyl sulfide complex (3 ml; 6 mmol) in THF was added dropwise over 5 min. TLC at the end of 30 min. showed that the starting material had been converted to a more polar product. The reaction was quenched with about 5 ml of CH₃OH carefully until effervescence stopped; volatiles were removed in vacuo. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with 1N HCl, water, 10% NaHCO₃ solution and brine. Concentration in vacuo gave 2g of a yellow gum.

10

Flash silica gel chromatography (FSGC) using 10-20% EtOAc in hexanes furnished the desired chiral alcohol (1.6 g; 84%) as a colorless oil. TLC R_f = 0.6 in 25% EtOAc:hexanes.

Step 2: To a solution of the product of step 1 (1.55g; 8.16 mmol) in 10 ml of CH₂Cl₂ cooled in an ice bath were added Et₃N (2.3 ml; 16.32 mmol) and CH₃SO₂Cl (0.87 ml; 10.6 mmol) to form a turbid white solution. The reaction was quenched with water and the organic product was extracted

15

20

with CH_2Cl_2 , washing with water, 1N HCl, 10% NaHCO_3 solution and brine. Concentration in vacuo gave the chiral mesylate (2.1g; 96%) as a pale yellow oil. TLC R_f = 0.6 in 25% EtOAc:hexanes.

Step 3: A solution of the product of step 2 (2.1g; 7.8 mmol), the N-BOC protected 2(S)-methyl piperazine (1.56g; 7.8 mmol - prepared from the reaction of commercial 2(S)-methyl piperazine with N-(tert-butoxycarbonyloxy)phthalimide) and 2,2,6,6-tetramethyl piperidine (1.34 ml; 8 mmol) in 14 ml of dry CN_3CN were heated at reflux until TLC indicated complete disappearance of the mesylate (16 h). The reaction mixture was cooled to RT, diluted with CH_2Cl_2 (50 ml) and washed with water (3 x 100 ml) and brine. The organic extract was dried over solid MgSO_4 and then concentrated to obtain 2.8 g of a yellow gum. FSGC (20% EtOAc in hexanes) served to isolate the desired (S,S)-diastereomer (1.5g; 52%) and its benzylic epimer, the (R,S)-diastereomer (0.5g; 17%) for a combined 69% yield. TLC R_f = 0.75 (S,S) and 0.56 (R,S) in 25% EtOAc:hexanes.

Step 4: TFA (6 ml) was added to a solution of the product of step 3 in 12 ml of CH_2Cl_2 and the resulting yellow-orange solution was stirred at RT for 8 h. The reaction was quenched by adding 1N NaOH solution to adjust the pH to 10. Extractive work up in CH_2Cl_2 gave 1.1g of a yellow syrup. FSGC using 10% CH_3OH in CH_2Cl_2 removed the less polar impurity and gradient elution with 1% Et_3N in 10% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ was needed to elute the desired free amine of the (S,S) diastereomer. Yield = 0.9g (75%). TLC R_f = 0.5 in 10% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Step 5: A colorless solution of the product of step 4 (0.9g; 3.3 mmol), 4-piperidinone (0.86g; 4.3 mmol), $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (1.05g; 4.95 mmol) and glacial AcOH (80 μl) in 8 ml of CH_2Cl_2 was stirred at ambient temperature for a day. TLC indicated absence of starting material. The reaction mixture was diluted with 50 ml of CH_2Cl_2 , washed with 1N NaOH solution, water (2 x) and brine. The CH_2Cl_2 extract was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated to obtain 1.7g of yellow oil. FSGC (25% acetone in hexanes) was used to isolate the pure product (1.3g; 86%) as a white foam. TLC R_f = 0.6 in 25% acetone/hexanes.

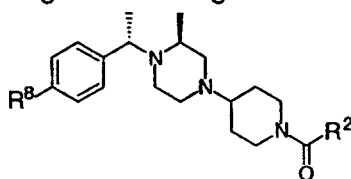
Step 6: TFA (5 ml) was added to a solution of the product of step 5 (1.3g; 2.87 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) and the resulting yellow orange solution was stirred at RT for 7 h. The reaction was quenched with 1N NaOH solution and the pH was adjusted to 10. The organic product was extracted into 50 ml of CH_2Cl_2 and washed with water, then brine and

dried over MgSO_4 . Concentration gave the free amine (0.98g; 98%) as a yellow syrup. TLC $R_f = 0.1$ in 25% acetone/hexanes.

Step 7: The product of step 6 (0.78g; 2.21 mmol), DEC (0.65g; 3.4 mmol), HOBT (0.46g; 3.4 mmol) and 2-amino-6-chloro benzoic acid (0.51g; 2.9 mmol) were dissolved in 8 ml of CH_2Cl_2 to which was added diisopropylethyl amine (0.7 ml) and the mixture was stirred at ambient temperature for 16h. TLC analysis showed absence of starting material and formation of two over-lapping spots of medium polarity (rotomers of the hindered amide) as the major product. The crude product (1.3g) was isolated by extractive work up and purified through FSGC using 25% acetone in CH_2Cl_2 as eluant to give the title compound (0.88g; 80%) as a pale yellow foam. TLC $R_f = 0.45$ and 0.5 in 25% acetone: CH_2Cl_2 .

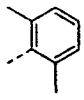
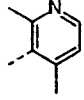
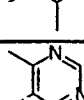
A solution of hydrogen chloride in Et_2O (1M; 3 ml) was added to a solution of the title compound free base (0.76g; 1.54 mmol) in CH_2Cl_2 (5ml) to obtain an instantaneous white precipitate. After stirring at RT for 2 h, the volatiles were removed on a rotary evaporator and the white residue was suspended in dry toluene (3 x 10 ml) and azeotroped. The white solid thus obtained was suspended in dry Et_2O containing 10% EtOAc, stirred for 30 min, filtered and washed with Et_2O (100 ml). The HCl salt of the title compound was dried under high vacuum to yield an off-white solid (0.88g; 95%). Mp: 205-210° C.

The product of step 6 was converted to other amides (4A-4E) as described in step 7 using the appropriate carboxylic acids. Physical data for compounds 4-4E having the following structures is as follows:

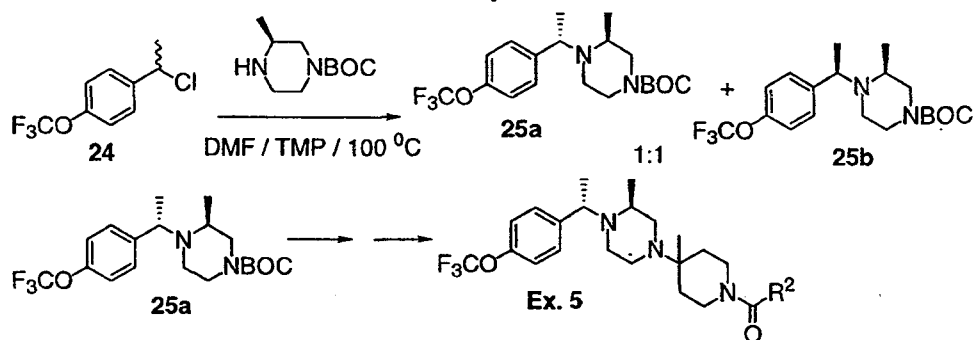


wherein R^8 and R^2 are as defined in the table:

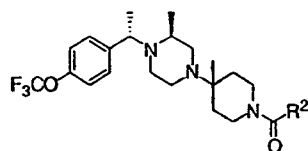
Ex.	R^8	R^2	Mp ($^{\circ}\text{C}$)	HRMS (MH^+)
4	CF_3		205-210	509.2295
4A	CF_3		192-195	489.2841

4B	CF ₃		203-206	490.2681
4C	CF ₃		186-190	488.2902
4D	CF ₃		207-210	489.2851
4E	CF ₃		152	505
4F	CF ₃		--	490.2796

Example 5



- 5 A solution of the racemic benzyl chloride **24** (1.26g, 5.62 mmol) which was prepared freshly from the corresponding carbinol, the 2(S)-methyl piperazine (1.12g, 5.62 mmol) and 2,2,6,6-tetramethyl piperidine (TMP) (1.9 ml, 11.2 mmol) were dissolved in dry DMF (2 ml) and heated to 100-110°C (internal temp.) for 10 h. TLC analysis showed absence of **24** and formation of two well-separated products. The mixture was diluted with water and the organics were extracted into Et₂O. The organic extract was washed with saturated NH₄Cl and brine and concentrated in vacuo to obtain 2 g of crude product. Flash chromatography on silica gel and elution first with 25% Et₂O-hexane followed by 25% EtOAc-hexane gave
- 10 ~0.5 grams of **25a** and ~0.5 grams of **25b** respectively (~45% combined yield). TLC R_f = 0.6 (for **25a**) and 0.4 (for **25b**) in 25% EtOAc-hexanes. Purified **25a** was treated as described previously to obtain the final products 5 to 5F having the formula .
- 15

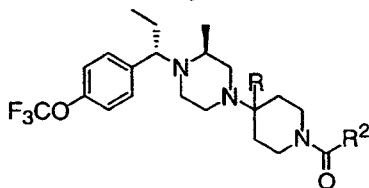


wherein R² is as defined in the table:

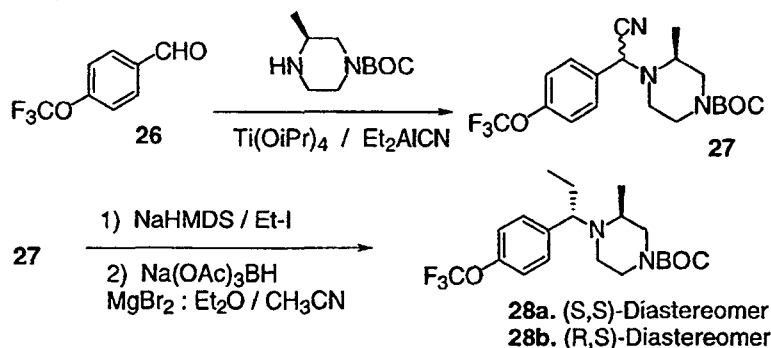
Ex.	R ²	mp (°C)	HRMS
5		208-212	519.2958
5A		198-203	535.2913
5B		233 (sharp)	539.2390
5C		190	575.1800
5D		253	558.1887
5E		202	519.2964
5F		190	535.2901
5G		198-203	--
5H		205-210	--

5

Example 6



Step 1:



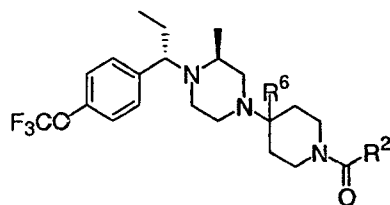
A mixture of the aldehyde **26** (3.9g, 20.5 mmol), the 2(S)-methyl-N-BOC-piperazine (4.1 g, 20.5 mmol) and $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (6.1 mL; 20.5 mmol) in 40 ml of CH_2Cl_2 was stirred at RT for 24 h. Et_2AlCN was introduced and stirred for an additional day. The reaction mixture was processed as described before to obtain 4.71 grams (58%) of the cyano amine **27** after FSGC (TLC $R_f = 0.45/0.5$ for diastereomers seen with 25% Et_2O -hexanes as solvent).

Step 2: Sodium hexamethyldisilazide (1M; 3.1 ml) was added to a solution of **27** (1g; 2.5 mmol) in dry THF cooled in a dry ice/acetone bath. The resulting bright yellow solution was treated with $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ (7.5 mmol; 0.6 ml). The dry ice bath was removed and the reaction was stirred at ambient temperature for 15 min. followed by gentle warming in a warm water bath (40°C) for 30 min. TLC indicated two well-separated spots. Standard extractive work up and purification by FSGC gave two alkylated compounds (combined yield: 0.7g; 70%).

TLC $R_f = 0.6$ and 0.4 (25% EtOAc /hexanes).

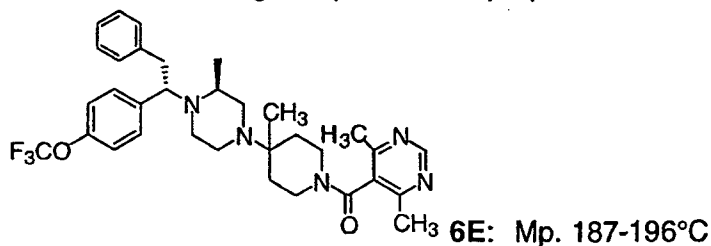
Step 3: The product of step 2 was stirred with $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2x) and $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1x) in CH_3CN for a day. The reaction mixture was quenched with water, the organics were extracted into EtOAc and processed to obtain 0.8 grams of crude product. FSGC (25% EtOAc -hexanes) gave ~0.4 grams of each diastereomer (combined yield ~100%). TLC $R_f = 0.55$ (**28a**) and 0.45 (**28b**) in 25% EtOAc -hexanes.

Step 4: Compound **28a** (S,S-diastereomer) was processed through the usual 5 step sequence to complete the synthesis of compounds of Example 6, 6A and 6B with an ipso-methyl group as well as compounds 6C and 6D which lack the ipso-methyl group:



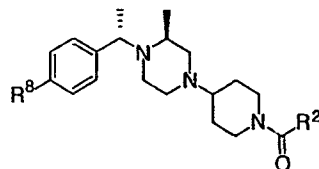
Ex.	R ⁶	R ²	mp (°C)	MS (MH ⁺)
6	CH ₃		204	549.5
6A	CH ₃		253	589.4
6B	CH ₃		260	534.4
6C	H		225	520.4
6D	H		215	575.4

Using a similar procedure, substituting benzyl bromide for ethyl iodide, the following compound was prepared:



Example 7

The synthesis of compounds with an alkyl or arylsulfonyl R⁸ group at the para position started with the corresponding para-substituted acetophenone which was treated as in Example 4, steps 1-6 to obtain the sulfone containing compounds of Example 7 having the formula:

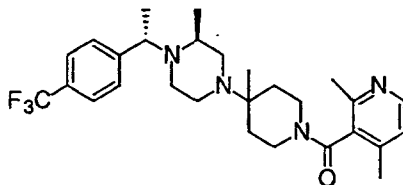


wherein R⁸ and R² are as defined in the table:

Ex.	R ⁸	R ²	Mp (° C)	HRMS (MH ⁺)
7	H ₃ CSO ₂ ⁻		220-225	498.2790
7A	H ₃ CSO ₂ ⁻		212-215	519.2197
7B			190 (dec.)	604.2861
7C			178 (dec.)	625.2246
7D			170 (dec.)	605.2799
7E			170 (dec.)	609.2540
7F			200 (dec.)	612.2336
7G			158 (dec.)	644.1735
7H	H ₃ CSO ₂ ⁻		197 (dec.)	514.2847

5

Example 8



Step 1: A solution of the product of Example 1, step 4 (1.25g; 4.6 mmol), N-BOC-4-piperidinone (0.91g; 4.6 mmol) and (Ti(OiPr)₄) (1.4 ml; 4.6 mmol) in 10 ml of CH₂Cl₂ was stirred at ambient temperature for 24 h.

10 The reaction mixture was then treated with Et₂AlCN (5.5 ml; 1M solution in

toluene) and stirring continued for 20 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and stirred with saturated NaHCO₃ solution (10 min.) and the layers were separated as much as possible. The turbid (from inseparable aqueous layer) organic layer was treated with excess celite and filtered, washing the filtercake with EtOAc. The filtrate layers were separated and the organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to obtain 2.16g (98%) of an amber gum.

Step 2: The Strecker amine from step 1 (2.16g) was dissolved in dry THF, cooled in an ice bath and treated with CH₃MgBr (7.5 ml of a 3M solution in Et₂O). After 1 h, the ice bath was removed and the yellow, heterogeneous reaction mixture was stirred at RT for 18h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution, diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. Concentration gave 2.2 g of a yellow gum which was purified by FSGC, eluting the major product away from more polar impurities using a 1:1 mixture of CH₂Cl₂:EtOAc. The ipso-methyl compound was isolated as a yellow gum (1.85g; 88%). TLC R_f = 0.5 in 1:1 Et₂O:hexanes.

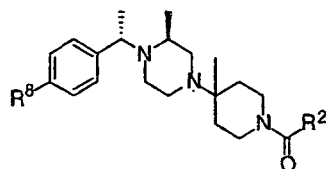
Step 3: TFA (6 ml) was added to a solution of the product of step 2 (1.5g; 3.2 mmol) in 10 ml of CH₂Cl₂ and stirred at 25° C for 2 h. The reaction was quenched with 1N NaOH solution to a pH of 9-10 and processed by extraction into CH₂Cl₂ to obtain 1.2 g of crude product. FSGC using 1:1 CH₂Cl₂:EtOAc removed all the less polar impurities and gradient elution with 10% CH₃OH in CH₂Cl₂ and finally with 10% (ca. 7N-NH₃) CH₃OH in CH₂Cl₂ led to the isolation of the free piperidine as a yellow gum (1.07g; 90%). TLC R_f = 0.2 in 10% CH₃OH:CH₂Cl₂.

Step 4: A solution of the product of step 3 (1.03g; 2.8 mmol), 2,4-dimethyl nicotinic acid (0.42g; 2.8 mmol), DEC (0.8g; 4.2 mmol), HOBT (0.57g; 4.2 mmol) and diisopropyl ethyl amine (1ml; 5.6 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) was stirred at 25° C for 24 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (25 ml), washed with water, 10% NaHCO₃ solution and brine, then concentrated to obtain 1.6g of crude oil. FSGC of this material using gradient elution with 10% acetone-CH₂Cl₂ followed by 2-5% CH₃OH in CH₂Cl₂ gave the title compound (1.1g; 80%) as a white foam. TLC R_f = 0.45 in 5% CH₃OH-CH₂Cl₂.

The free base of the title compound (1g; 2 mmol) isolated above was dissolved in a 1:1 mixture of EtOAc:Et₂O (8 ml) and a fresh solution of hydrogen chloride in Et₂O (6.1 ml of a 1M solution) was added, instantly forming a white precipitate. After stirring at 25° C for 1h, the volatiles were removed in vacuo. The product was suspended in Et₂O and filtered,

washing the filtrate with Et₂O. The HCl salt of the title compound thus obtained was dried in vacuo (1.1g; mp. 213-215° C). HRMS (MH⁺) 503.2997.

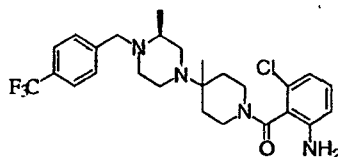
- 5 The following amides 8A-8E were prepared in a similar manner from the product of step 3 using appropriate acids, and compounds 8F-8H, wherein the R⁸-substituent is a *p*-methyl sulfonyl group were similarly prepared.



wherein R⁸ and R² are as defined in the table:

Ex.	R ⁸	R ²	Mp (° C)	HRMS (MH ⁺)
8A	CF ₃		216	503.3021
8B	CF ₃		222-224	504.2850
8C	CF ₃		262-263	502.3039
8D	CF ₃		216-218	523.2466
8E	CF ₃		210-212	519.2970
8F	-SO ₂ CH ₃		201-205	512.2955
8G	-SO ₂ CH ₃		217-221	533.2355
8H	-SO ₂ CH ₃		216-219	514.2736
8I	-CF ₃		195-198	--

664050" 92290660



Example 9

Step 1: A solution of 4-N-BOC-2(S)-methyl piperazine (1.5g; 7.5 mmol), 4-methoxy-benzyl chloride (1.1 ml; 8.1 mmol) and diisopropyl ethyl amine (1.5 ml) in dry CH₃CN were heated at reflux for 5 h. The reaction mixture was cooled to RT and volatiles were removed in vacuo. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (30 ml) and washed with water and brine. Concentration gave the crude product, which was purified by FSGC (10% EtOAc-hexanes) to obtain 2.1g (88%) of product as a pale yellow liquid.

TFA (6 ml) was added to a solution of the above compound (2.1g; 6.56 mmol) in 12 ml of CH₂Cl₂ and the mixture stirred at 25° C for 1.5 h. The reaction was quenched with 1N NaOH and adjusted to pH 10. Extractive work-up in CH₂Cl₂ furnished the desired product (1.4g; 97%) as a colorless gum.

Step 2: A mixture of the product of step 1 (1.4g; 6.36 mmol), N-BOC-4-piperidinone (1.27g; 6.4 mmol) and Ti(OiPr)₄ (1.9 ml; 6.4 mmol) was stirred at 25° C for 24h. A 1M solution of Et₂AlCN in toluene (7.6 ml) was added to the reaction mixture and the mixture stirred at ambient temperature for another day. The Strecker amine thus formed was worked-up and isolated (2.7g; 100%) as described in Example 8, step 2. TLC R_f = 0.3 in 25% EtOAc-CH₂Cl₂.

The Strecker amine (2.7g; 6.3 mmol) was dissolved in 15 ml of dry THF at 0° C and CH₃MgBr (3M in Et₂O; 10.5 ml) was added to it. After 1 h, the ice bath was removed and the reaction allowed to proceed at RT for 15 h. TLC analysis of the heterogeneous reaction mixture showed no change from the starting material; the mixture was warmed at 60° C for 5 h with no observed change in TLC behavior. The reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl and organic products extracted into CH₂Cl₂. FSGC of the crude product (2.7g) using 15% acetone-hexanes as the eluant provided the desired ipso-methyl compound as a colorless gum (2.3g; 87%).

Step 3: The product of step 2 (1.7g; 4.08 mmol), ammonium formate (1.4g; 22 mmol) and 10% palladium on carbon (0.4g) were mixed in 20 ml of CH₃OH and heated at reflux for 5 h. The reaction mixture was filtered through celite and volatiles were removed. The residue was dissolved in

664050" 92250550

9/7

CH₂Cl₂ and washed with 10% NaOH solution, water and brine.

Concentration in vacuo gave 1.1g (92%) of pale yellow gum.

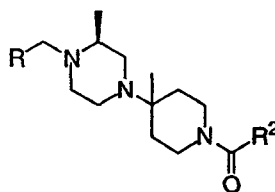
- Step 4: A solution of the product of step 3 (0.12g; 0.4 mmol), p-trifluoromethyl benzyl bromide (0.1g; 0.4 mmol) and diisopropyl ethyl amine (0.1 ml) in dry CH₃CN was gently warmed (60-70° C) for 16 h. The mixture was cooled and organic product isolated via extractive work-up in CH₂Cl₂. FSGC (10-30% Et₂O-CH₂Cl₂; R_f = 0.4) yielded the major product as a colorless film (0.12g; 68%).

- Treatment of the above product (in CH₂Cl₂) with TFA (1 ml) for 1 h followed by basification and standard work-up provided the desired compound (0.09g; 96%) as a colorless film.

- Step 5: The product of step 4 (0.045g; 0.13 mmol) and 6-chloro anthranilic acid (0.022g; 0.13 mmol) were coupled as described in Example 1 and after work-up and FSGC (5% CH₃OH in CH₂Cl₂) the title compound was isolated as a colorless film (0.058g; 90%).

The HCl salt of the title compound was prepared in the usual manner by the reaction of the free base with 1M HCl-Et₂O and processing the precipitate to obtain a beige solid (0.066g).

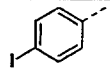
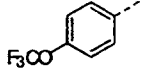
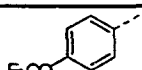
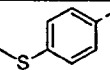
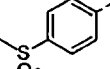
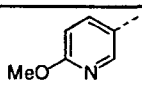
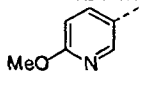
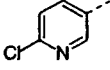
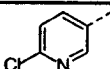
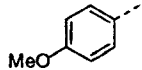
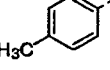
- Using a similar procedure, the product of step 3 was converted to other compounds, first by alkylation of the piperazine nitrogen with the appropriate halide, followed by deprotection and coupling of the piperidinyl portion with the appropriate acid to form the amides of general structure:



- wherein R and R² are as defined in the table:

Ex.	R	R ²	Mp (° C)	HRMS (MH ⁺)
9A			246-249	509.2293
9B			204-208	488.2895
9C			247-249	546.1978

48

9D			249-251	567.1407
9E			206-209	504.2848
9F			244-247	525.2242
9G			201-204	484.2630
9H			222-226	505.2039
9I			226-229	451.3060
9J			229-232	472.2474
9K			268-271	455.2577
9L			212-216	476.1975
9M			229-232	450.3126
9N			246-251	434.3168

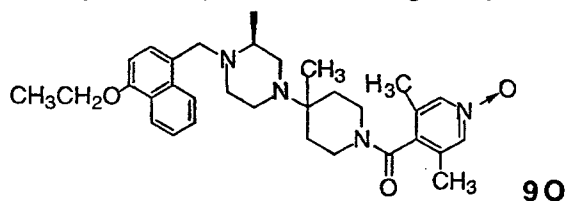
Using a similar procedure described below, compounds wherein R is 4-ethoxynaphthyl were also prepared:

Steps 1-3: See Example 9.

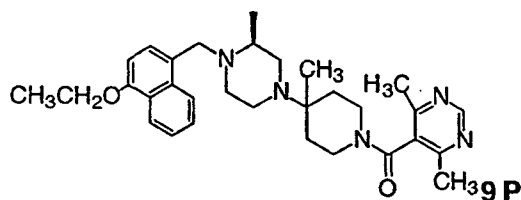
- Step 4A: 4-Hydroxynaphthaldehyde (0.86g) and K_2CO_3 (1.38g, 2 equiv.) in CH_3CN (35 ml) were treated with CH_3CH_2I (0.80 ml, 2 equiv.), and the resulting mixture was stirred at RT for 20 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo, the residue treated with EtOAc, and the mixture filtered. The filtrate was partitioned with H_2O . The dried ($MgSO_4$) EtOAc was concentrated in vacuo to give an orange-brown residue (0.89g). This residue was placed on preparative thin layer plates (10, 1000 μ), and eluted with CH_2Cl_2 to give the title compound (0.82g).

101

- Step 4:** Under argon, the products of step 3 (0.270g; 0.95 mmol) and step 4A (0.571g; 2.9 mmol) in CH₂Cl₂ (25 ml) were stirred at RT for 30 min. Na(OAc)₃BH (0.506g; 3.4 mmol) was added. After 19 h, the reaction mixture was quenched with dilute NaOH. The aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3X). The combined CH₂Cl₂ solution was washed with H₂O (3X) and then brine. The dried (MgSO₄) CH₂Cl₂ solution was concentrated to ~50 ml. Amberlyst 15 (4.5 meq/g; 2.4g; 11.025 mmeq) was added. After 19 h, additional Amberlyst 15 (2.3g) was added. After 7 h, the resin was washed with CH₂Cl₂ (5X), THF (5X), THF:H₂O (5X), H₂O (5X), CH₃OH (5X) and CH₂Cl₂ (5X). The resin was eluted with 2M NH₃ in CH₃OH (300 ml) (3X), followed by concentration in vacuo to give an amber oil (0.215g). The crude material was placed on preparative thin layer plates (4, 1000μ), and eluted with CH₂Cl₂:2M NH₃ in CH₃OH (9:1) to give an amber oil (0.125g, 36%).
- Step 5:** Using the appropriate carboxylic acid in the procedure of Example 9, step 5, the following compounds were prepared:

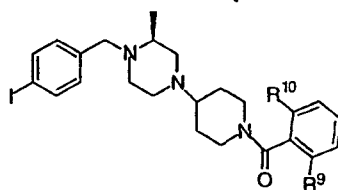


LCMS found M+H = 531; HPLC* Retention time 5.52 min.



- LCMS found M+H = 516; HPLC* Retention time 5.66 min.
*HPLC: VYDAC 218TP5405 column; gradient 5-95% B over 10 min hold 2 min; Soln A 0.1% TFA/H₂O, Soln B 0.1% TFA/CH₃CN at 245 nm.

Example 10



- A. R⁹ = NH₂; R¹⁰ = Cl
B. R⁹ = NH₂; R¹⁰ = CH₃
C. R⁹, R¹⁰ = CH₃, CH₃

- Step 1:** A solution of 4-N-BOC-2(S)-methyl piperazine (0.4g; 2 mmol), p-iodobenzaldehyde (0.46g; 2 mmol) and NaBH(OAc)₃ (0.65g; 3 mmol) in 6 ml of CH₂Cl₂ was heated at gentle reflux for 14 h. The contents were

cooled, diluted with 30 ml of CH_2Cl_2 and washed with 1N NaOH solution, water and brine to isolate an yellow oil (0.8g). FSGC (25% EtOAc-hexane) afforded the desired product (0.66g; 79%) as a colorless film. TLC $R_f = 0.6$ in 25% EtOAc-hexane

- 5 The BOC protecting group was removed from the product (0.66g; 1.58 mmol) by treatment with TFA (1 ml) in CH_2Cl_2 (2 ml). Following standard work up, the mono-alkylated piperazine (0.5g; 100%) was obtained as a colorless gum.

- 10 Step 2: $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.63g; 3 mmol) and two drops of AcOH were added to a solution of the product of step 1 (0.5g; 1.58 mmol) and N-BOC-piperidinone (0.6g; 3 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 and the resulting solution was stirred at ambient temperature for 16 h. After the usual work up and FSGC, the desired product (0.6g; 76%) was obtained as a colorless oil. TLC $R_f = 0.4$ in 25% acetone- CH_2Cl_2 .

- 15 The free piperidine (0.38g; 79%) was prepared from the N-BOC protected compound (0.6g; 1.2 mmol) by treatment with TFA (2 ml) in CH_2Cl_2 (5 ml).

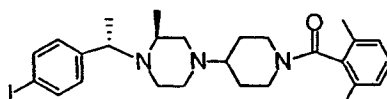
- 20 Compound 10A: The coupling of 6-chloro anthranilic acid (0.065g; 0.38 mmol) with the product of step 2 (0.127g; 0.32 mmol) in the presence of DEC (0.092g; 0.48 mmol), HOBT (0.065g; 0.48 mmol) and diisopropylethyl amine (0.1 ml), followed by product isolation, were carried out as described previously. This procedure furnished the compound 10A (0.13g; 73%) as a colorless film. TLC $R_f = 0.5 / 0.45$ for a pair of rotomers in 2% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

- 25 The HCl salt of the title compound was prepared in the usual manner. Mp: 198-202° C; HRMS (MH^+) = 553.1231.

Compound 10B: Coupling the product of step 2 with 6-methyl anthranilic acid gave compound 10B (HCl salt) in 73% yield. Mp: 197-200° C; HRMS (MH^+) = 533.1774.

- 30 Compound 10C: 2,6-Dimethyl benzoic acid was coupled to the product of step 2 to obtain the amide 10C (HCl salt) in 50% yield. Mp: 202-205° C; HRMS (MH^+) = 532.1826.

Example 11



- 35 Step 1: (S)-Methylbenzylamine (27 ml, 0.2 mol) in CH_2Cl_2 (50 ml) was dropped into ice-cold trifluoroacetic anhydride (40 ml) in CH_2Cl_2 (200 ml)

within 15 min. The mixture was stirred at RT for 1 h, then cooled in an ice water bath, iodine was added (27 g, 0.106 mol) and then [bis(trifluoroacetoxy)iodo]-benzene (25 g, 0.058 mol). After being stirred at RT overnight in the dark, more [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (24 g, 0.056 mol) was added and the mixture was stirred at RT for one more day. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (500 ml) and ice-cold Na₂SO₃ (10% aqueous, 500 ml) and stirred for 0.5 h. The organic layer was separated and washed with NaHCO₃, filtered through a short silica gel column and washed with CH₂Cl₂ (500 ml). After CH₂Cl₂ was evaporated, Et₂O (125 ml) was added and the mixture stirred for 10 min. Hexanes (600 ml) was added gradually to the Et₂O solution and the mixture was stirred for 0.5 h. The precipitate was collected and washed with hexanes. The white solid was dried at RT and iodo compound (36.5 g, 53% yield, R_f = 0.7, EtOAc/hexanes, 1:3) was obtained.

Step 2: The product of step 1 (11.2 g, 0.033 mol) was dissolved in CH₃OH (200 ml) and NaOH (15 g, 0.375 mol) in water (100 ml) was added dropwise. The mixture was stirred at RT for 2.5 h. After the CH₃OH was evaporated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3x100 ml) and the combined organic portion was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give a free amine.

Methyl-*R*-lactate (4.08 g, 0.039 mol) was dissolved in CH₂Cl₂ (40 ml) and the mixture was stirred and cooled in acetone-CO₂ to -78° C under N₂ atmosphere. Trifluoromethane sulfonic anhydride (10.2 g, 0.036 mmol) and then 2,6-lutidine (6.27 g, 0.059 mol) were added and the mixture was stirred for 5 min at -78° C. The mixture was warmed to RT and stirred for 30 min. More CH₂Cl₂ was added to the mixture and the solution was washed with 2N HCl. The freshly prepared amine from above was added to the triflate solution followed by K₂CO₃ (18 g, 0.132 mol) in water (20 ml). The mixture was stirred at RT overnight. Extractive work-up with CH₂Cl₂ followed by silica gel column chromatography gave a secondary amine (8.27 g, 75% yield, R_f = 0.65, hexanes/EtOAc, 3:1) as a yellow syrup.

Step 3: The amine of step 2 (17.3 g, 0.052 mol) was dissolved in dichloroethane (100 ml) and ClCH₂COCl (117.2 g, 82 ml, 1.04 mol). The mixture was stirred under reflux condition for 3 h. Both the solvent and ClCH₂COCl were removed under vacuum. The remaining yellow syrup was dissolved in DMSO (40 ml) at 0° C and NaI (5.2 g, 0.035 mol) and NH₄OH (56 ml, 1.04 mol) were added. The reaction mixture was stirred

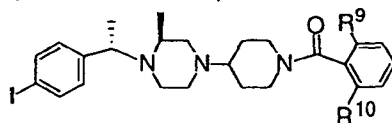
0° C for 30 min., warmed up to RT and stirred overnight. Water (100 ml) was added to the mixture and the precipitate was filtered and washed with water. The white solid obtained was dried in air to give the diketopiperazine (14.3 g, 77% yield, R_f = 0.56, hexanes/ EtOAc, 3:1).

5 Step 4: The diketopiperazine of step 3 (14.3 g, 0.04 mol) was dissolved in dimethoxy ethane (200 ml) and N_2H_4 (15.1 g, 0.4 mol) and $BF_3 \cdot OEt_2$ (34 g, 29.5 ml, 0.24 mol) were added to the solution. The mixture was stirred under reflux conditions for 3 h and then cooled to about 0° C on a ice bath. CH_3OH (500 ml) and then concentrated HCl (300 ml) were added slowly
10 to the mixture. The solution was stirred for 20 min. at RT and then under reflux conditions for 45 min. The mixture was concentrated and NaOH was added until the pH was more than 10. Extractive work up with EtOAc gave the desired piperazine as a yellow syrup (12.9 g, 98% yield).

Step 5: The product of step 4 (1.9 g, 5.79 mmol), N-BOC-4-piperidone (5.73 g, 28.8 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (6.1 g, 28.8 mmol) and 2M AcOH (5.76 ml, 11.52 mmol) were combined in CH_2Cl_2 (150 ml) and the mixture was stirred overnight. After the solvent was removed, NaOH (3N) was added and extractive work up with EtOAc followed by silica gel chromatography afforded pure piperazino-piperidine (2.21 g, 75% yield, R_f = 0.18,
20 hexanes/EtOAc, 1:1) as a syrup.

Step 6: The product of step 5 (1.9 g, 3.7 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 ml) and TFA (10 ml) was added. The mixture was stirred at RT for 2 h. After the removal of the solvent and TFA under reduced pressure, NaOH solution (3N) was added to the remaining syrup and extractive work up
25 with EtOAc gave the free piperazino-piperidine (1.3 g, 85% yield) as a yellow syrup. To a solution of the free piperazino-piperidine (200 mg, 0.484 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) were added 2,6-dimethylbenzoic acid (150 mg, 0.99 mmol), DEC (191 mg, 0.99 mmol) and HOBt (135 mg, 0.99 mmol). The mixture was stirred at RT overnight and then the solvent was
30 removed under reduced pressure. NaOH solution (3N) was added to the remaining syrup and extractive work up with EtOAc followed by column chromatography afforded the title compound (210 mg, 80% yield, R_f = 0.37, CH_2Cl_2/CH_3OH , 20:1). HRMS (as the HCl) calcd for $C_{27}H_{37}N_3O$ ($M+H^+$) 546.1981, found 546.1965. Mp: 190° C (dec.).

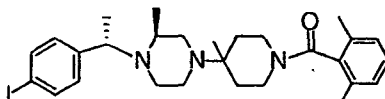
35 Using a similar procedure, compounds of the formula



were prepared, wherein R⁹ and R¹⁰ are as defined in the table:

Ex	R ⁹	R ¹⁰	Mp (°C)	HRMS
11A	-CH ₃	-NH ₂	198 (dec.)	547.1928
11B	-Cl	-NH ₂	203 (dec.)	567.1395
11C	-OH	-OH	200 (dec.)	550.1555
11D	-OCH ₃	-OCH ₃	200 (dec.)	578.1860

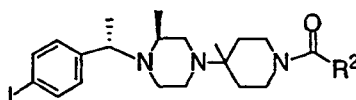
Example 12



- Step 1:** To the solution of the product of Example 11, step 4 (1.4 g, 4.2 mmol) and 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone (0.93 g, 4.67 mmol) in CH₂Cl₂ was added Ti(OiPr)₄ (1.19 g, 4.2 mmol) and the mixture was stirred at RT overnight. 1M Et₂AlCN (5.04 ml, 5.04 mmol) was added, the mixture was stirred overnight at RT and the solvent was evaporated. Saturated NaHCO₃ was added to the residue and extractive work up with EtOAc gave the Strecker amine as a yellow syrup. The syrup was dissolved in THF (40 ml) and 3M CH₃MgBr (7 ml, 21 mmol) was added to the solution. The mixture was stirred at RT overnight, then cooled to 0° C and saturated NH₄Cl and water was added. Extractive work up with EtOAc followed by silica gel chromatography gave the piperazino-piperidine product (1.78 g, 81% yield, R_f = 0.52, hexanes/EtOAc, 2:1).

Step 2: Treat the product of step 1 in the manner described in Example 11, Step 6, to obtain the title compound. Mp. 190° C (dec.); HRMS (as the HCl salt): found 560.2145.

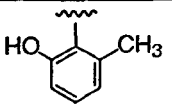
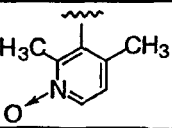
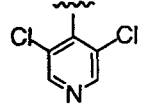
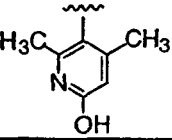
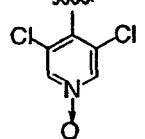
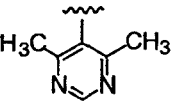
Using a similar procedure, compounds of the formula



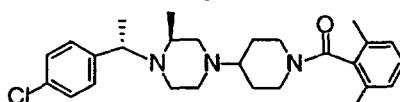
were prepared, wherein R² is as defined in the table:

Ex	R ²	mp (°C)	HRMS
12A		145 (dec.)	581.1537
12B		150 (dec.)	561.2083
12C		208 (dec.)	561.2096

54

12D		206 (dec.)	562.1944
12E		190 (dec.)	577.2029
12F		245 (dec.)	601.1006
12G		218 (dec.)	577.2029
12H		195 (dec.)	617.0945
12I		116 (dec.)	562.2048

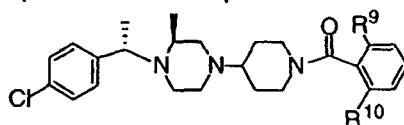
Example 13



- Step 1:** To a solution of the N-BOC protected product of Example 11, step 4 (250 mg, 0.581 mmol) in DMF (2.5 ml), CuCl (1 g, 10.1 mmol) was added. The suspension was stirred under N₂ at 110° C for 24 h. After the mixture was cooled to RT, NH₄OH was added and the solution gradually turned bright blue. Extractive work up with EtOAc gave a mixture of the chloro-substituted piperazine and its BOC derivative. After treating the mixture with TFA (5 ml) in CH₂Cl₂ (2 ml) for 2 h, the solvent was evaporated and NaOH (3N) was added. Extractive work up with EtOAc afforded the pure piperazine (110 mg, 79%) as a yellow syrup.

Step 2: The product of step 1 was treated in a manner similar to Example 11, steps 5 and 6, to obtain the title compound. Mp. 180° C (dec.); HRMS (as the HCl salt): found 454.2617.

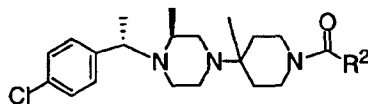
Using a similar procedure, compounds of the formula



were prepared, wherein R⁹ and R¹⁰ are as defined in the table:

Ex	R ⁹	R ¹⁰	Mp (°C)	HRMS
13A	-CH ₃	-NH ₂	200 (dec.)	455.2577
13B	-Cl	-NH ₂	200 (dec.)	475.2023
13C	-Cl	-Cl	187 (dec.)	494.1536

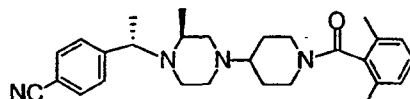
Using the product of step 1 in the procedure of Example 12, compounds of the formula



5 were prepared, wherein R² is as defined in the table:

Ex	R ²	Mp (°C)	HRMS
13D		197 (dec.)	468.2779
13E		205 (dec.)	489.2184
13F		210 (dec.)	469.2734
13G		195 (dec.)	470.2689
13H		260 (dec.)	509.1634
13I		200 (dec.)	485.2688

Example 14



Step 1: To a solution of the N-BOC protected product of Example 11, step 4 (5 g, 0.012 mol) in DMF (20 ml), CuCN (20.8 g, 0.23 mol) was added.

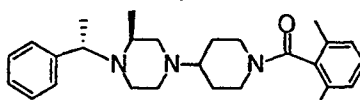
- 10 The suspension was stirred under N₂ at 110°C for 22 h. After the mixture was cooled to RT, NH₄OH was added and the solution gradually turned bright blue. Extractive work up with EtOAc followed by silica gel column chromatography gave the cyano derivative (2.29 g, 60% yield, R_f = 0.5,

hexanes/EtOAc, 4:1), the carboxamide derivative (0.95 g, 23.6% yield, R_f = 0.2, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1) and the unsubstituted derivative (85 mg, 2.4% yield, R_f = 0.75, hexanes/EtOAc, 2:1).

Step 2: The BOC group on the cyano compound of step 1 was first

- 5 removed under acidic conditions and the resultant amine was converted to the title compound following the procedure of Example 11, steps 5 and 6. HRMS (as the HCl salt): found 445.4970.

Example 15

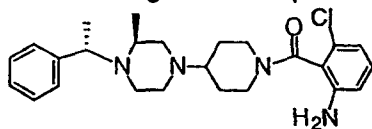


- 10 Step 1: To a solution of the N-BOC protected product of Example 11, step 4 (1.4 g, 3.26 mmol) and CuCl (1.61 g, 16.3 mmol) in CH_3OH at 0°C was added NaBH_4 (3.69 g, 97.6 mmol) slowly. A black precipitate was formed. The mixture was warmed to RT and stirred overnight. The precipitate was removed by celite filtration and CH_3OH was removed under vacuum.
- 15 Extractive work up with EtOAc afforded the desired compound (1g, 100% yield, R_f = 0.55, hexanes/EtOAc, 5:1) as a syrup.

Step 2: The BOC group on the product of step 1 was removed under acidic conditions and the resultant amine was converted to the title compound following the procedure of Example 11, steps 5 and 6.

- 20 Mp. 195°C ; HRMS (as the HCl salt): found 420.3016.

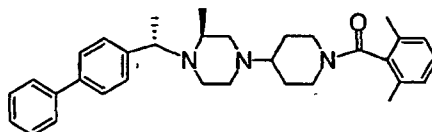
Using a similar procedure, the following compound is prepared:



15A

HRMS (as the HCl salt): found 441.2426

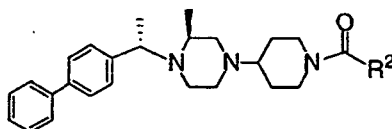
Example 16



- 25 Step 1: To a solution of the N-BOC protected product of Example 11, step 4 (2.5 g, 5.8 mmol) in benzene were added phenyl boric acid (1.68 g, 13.8 mmol), 2M Na_2CO_3 (14 ml) and tetrakis(tri-phenyl phosphine) palladium (0.67 g, 0.58 mmol). The mixture was stirred under reflux overnight.
- 30 Extractive work up with EtOAc followed by silica gel column chromatography gave the phenyl derivative (1.37g, 62% yield, R_f = 0.5, hexane/EtOAc, 5:1) as a syrup.

Mp. 190° C; HRMS (as the HCl salt): found 496.3319.

5

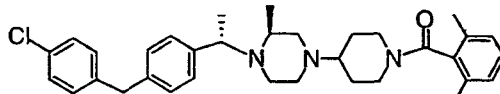


were prepared, wherein R² is as defined in the table:

223254

* free base

Example 17



10

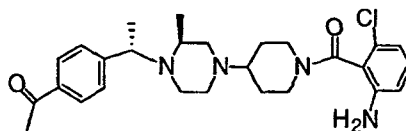
Step 1: The N-BOC protected product of Example 11, step 4 (800 mg, 1.88 mmol) was dissolved in dry THF and the temperature was brought to -78° C under N₂. Butyl lithium (2.5 M solution, 0.832 ml, 2 mmol) was added and the mixture was stirred at -78° C for 10 min. The solution then was dropped into p-chlorobenzyl aldehyde (234 mg, 2.07 mmol) in THF at -78° C. The mixture was stirred for 30 min. at -78° C, then gradually warmed up to RT. Saturated NH₄Cl was added to the mixture and extractive work up with EtOAc followed by silica gel column chromatography gave the desired alcohol (30 mg, 3.6% yield, R_f = 0.5, hexanes/EtOAc, 2:1) as a yellow syrup.

20

Step 2: A solution of alcohol of step 1 (40 mg, 0.090 mmol), triethylsilane (52 mg, 0.45 mmol) and TFA (5 ml) in CH₂Cl₂ (5 ml) was stirred under reflux conditions for 2 h. After CH₂Cl₂, triethylsilane and TFA were removed under reduced pressure, NaOH solution (3N) was added to the remaining syrup. Extractive work up with EtOAc afforded the chlorobenzyl derivative (20 mg, 68% yield) as a yellow syrup..

25

Step 3: The product of step 2 was converted to the title compound following the procedure of Example 11, steps 5 and 6. Mp. 170° C (dec.); HRMS (as the HCl salt): found 544.3101.

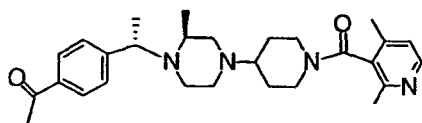


Example 18

- 5 Step 1: To a solution of the N-BOC protected 4-piperidiny derivative of the cyano compound of Example 14, step 1 (510 mg, 1.24 mmol) in Et₂O (4 ml) was added 3M CH₃MgBr (4 ml) in a dropwise manner. The mixture was stirred under reflux overnight. After the solution was cooled on ice-bath, 12N HCl (4 ml) was added and the mixture was stirred on a steam bath for 2 h. The solution was cooled to RT and solid NaOH pellets were added until the pH was more than 10. Extractive work up with EtOAc/CH₃OH (3:1) afforded the desired methyl ketone (249 mg, 61% yield) as a syrup.

- 10 Step 2: The product of step 1 was treated according to the standard DEC peptide coupling procedures of Example 11, step 6, to obtain the title compound. Mp. 210° C; HRMS (as the HCl salt): found 483.2522.

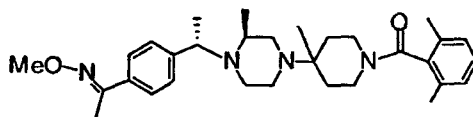
Using a similar procedure, the following compound is prepared:



18A

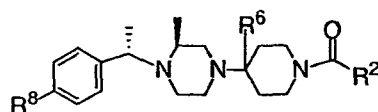
Mp. 210° C (dec.); HRMS (as the HCl salt): found 463.3088

Example 19



- 20 Step 1: To a solution of the product of Example 22 (140 mg, 0.29 mmol) in CH₃OH (10 ml) and EtOH (1 ml) were added NH₂OCH₃·HCl (738 mg, 8.84 mmol) and NaOAc (725 mg, 8.84 mmol). The suspension was stirred at 40 °C overnight, the solvents were evaporated and water was added to the residue. Extractive work up with EtOAc followed by silica gel chromatography generated the title compound (99 mg, 68% yield, R_f = 0.38, CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1). HRMS (as the tartrate) calc'd. for C₃₁H₄₅N₄O₂ (M+H⁺) 505.3543; found 505.3542.

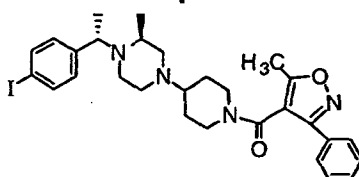
- 30 Using a similar procedure, compounds of the formula



were prepared, wherein R^8 , R^6 and R^2 are as defined in the table:

Ex	R^8	R^6	R^2	mp ($^{\circ}$ C)	HRMS
19A		H		194 (dec.)	512.2785
19B		H		150 (dec.)	492.3344
19C		H		NA	506.3494
19D		-CH ₃		180 (dec.)	508.3296
19E		-CH ₃		195 (dec.)	493.3291

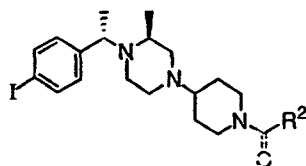
Example 20



- 5 Dissolve the free piperazino-piperidine of Example 11, step 6 (1.7 g, 3.3 mmol) in CHCl_3 (30ml; = Stock solution A). Add 250 μl of stock solution A (0.027 mmol) to a slurry of 0.15 g ($\sim$ 0.14 mmol) of resin bound cardodiimide (prepared by reacting Argopore-Cl resin with 1-(3-dimethylaminopropyl)3-ethyl carbodiimide in DMF at 100°C in DMF (1.5ml) in a polyethylene SPE cartridge. To this mixture add 75 μl of a 1 M solution of 5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carboxylic acid in DMF (0.075 mmol), and HOBT (24 μl of a 1M solution in DMF). Shake this mixture for 14 h, filter and add 0.1 g of Amberlyst-15 resin (0.47 mmol) to the filtrate. Shake for 1 to 2 h, filter and wash the resin twice with each of the following solvents
- 10 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 $\text{MH}^+ = 599.1$ (calculated MW 598); TLC $R_f = 0.74$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (95/5/0.5)).

60

Using the procedure above with the appropriate carboxylic acids gave the following compounds

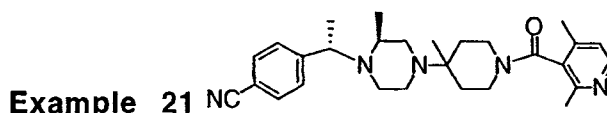


wherein R² is as defined in the table:

Ex.	R ²	LCMS results	TLC R _f values
20A		MH ⁺ = 600.1 R _t = 6.56 min.	0.92
20B		MH ⁺ = 601.1 R _t = 5.69 min.	0.63
20C		MH ⁺ = 560.1 R _t = 5.77 min.	0.60
20D		MH ⁺ = 588.1 R _t = 6.61 min.	0.66
20E		MH ⁺ = 604.1 R _t = 5.60 min.	0.87
20F		MH ⁺ = 658.2 R _t = 5.69 min.	0.86
20G		MH ⁺ = 606.1 R _t = 6.17 min.	0.43
20H		MH ⁺ = 568.1 R _t = 5.67 min.	0.57
20I		MH ⁺ = 586.1 R _t = 6.02 min.	0.63
20J		MH ⁺ = 558.1 R _t = 5.35 min.	0.33
20K		MH ⁺ = 546.1 R _t = 5.37 min.	0.52

604050 9225060

17

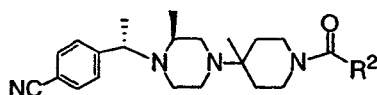


Step 1: The BOC group on the cyano compound of Example 14, step 1, was first removed under acidic conditions and the resulting amine (1.59 g, 6.96 mmol), 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone (1.66g, 8.35 mmol) and
 5 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (2.18 g, 7.66 mmol) in CH_2Cl_2 were stirred at RT overnight. 1M Et_2AlCN (8.35 ml, 8.35 mmol) was added, the mixture was stirred overnight at RT and the solvent was evaporated. Saturated NaHCO_3 was added to the residue and extractive work up with EtOAc followed by column chromatography gave the Strecker amine as a yellow syrup (1.76
 10 g, 58% yield, $R_f = 0.70$, Hexanes/EtOAc, 2:1).

Step 2: The amine of Step 1 (200 mg, 0.46 mmol) was dissolved in anhydrous THF (2 ml) and 3M CH_3MgBr (0.76 ml, 2.29 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at RT overnight and then cooled to 0°C . Saturated NH_4Cl (10 ml) was added and a precipitate appeared. Water
 15 (40 ml) was added and the precipitate disappeared. Extractive work up with EtOAc followed by column chromatography gave the desired ipso-methyl derivative (169 mg, 86% yield, $R_f = 0.53$, Hexanes/EtOAc, 2:1).

Step 3: The product of step 2 was treated in the manner described in Example 11, Step 6, to obtain the title compound. Dec. 198°C ; HRMS (as
 20 the HCl salt): found 460.3079.

Using a similar procedure, compounds of the formula

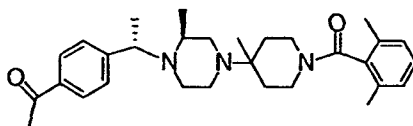


were prepared, wherein R^2 is as defined in the table:

Ex	R^2	Mp ($^\circ\text{C}$)	HRMS
21A		205 (dec.)	480.2532
21B		65-75* * Mp for the free amine	476.3033
21C		250 (dec.)	500.1992
21D		195 (dec.)	461.3019

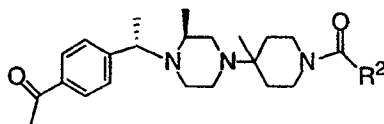
12

Example 22



- Step 1:** The Strecker amine from Example 21, step 1 (380 mg, 0.87 mmol) was treated with CH_3MgBr (2.9 ml, 8.7 mmol) in Et_2O (5 ml) under reflux conditions overnight. The mixture was cooled on ice and water (5 ml) was added dropwise. 12N HCl (6 ml) was added and the mixture was stirred on a steam bath for 2 h. After the mixture was cooled on ice, NaOH was added until the pH of the solution was above 10. Extractive work up with EtOAc afforded a free amine as a syrup (307 mg, 100% yield).
- Step 2:** The product of step 1 was converted to the title compound following the peptide coupling procedure described in Example 11, step 6. Mp. 80-85° C; HRMS found 476.3271.

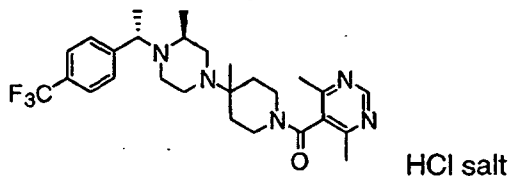
Using a similar procedure, compounds of the formula



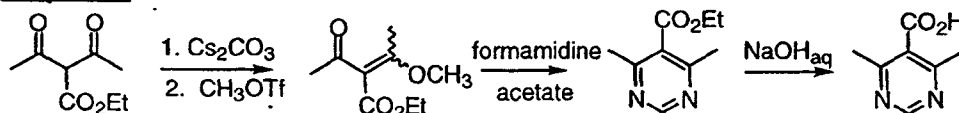
- were prepared, wherein R^2 is as defined in the table:

Ex.	R^2	Mp (°C)	HRMS
22A		195 (dec.)	493.3172
22B		200 (dec.)	478.3178

Example 23



- Steps 1-3:**



Step 1: Ethyl diacetoacetate (93.4 g), Cs_2CO_3 (185 g) and CH_3CN (550 ml) were mixed together, using an overhead mechanical stirrer. CH_3CN (50 ml) was added and the resulting mixture was cooled to 0°C . Methyl trifluoromethane sulfonate (88.6 g) was added dropwise and after
5 addition, the cooling bath was removed. The mixture was stirred for 1 h at RT, filtered, and the salts were washed with Et_2O (2 X 50 ml). The organic extracts were combined and Et_2O (300 ml) was added. The resulting mixture was filtered, the filter cake was washed with Et_2O (2 X 100 ml), the Et_2O extracts were combined and evaporated to half volume. The solution
10 was cooled in an ice bath and washed once with cooled (0°C) 2 N NaOH (pH = 11). The Et_2O layer was dried over MgSO_4 , 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
15 (commercial solution; 21 wt%; 113 g) ethanol (587 ml) 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 CH_2Cl_2 and the aqueous layer was extracted with
20 CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). The CH_2Cl_2 extracts were dried over MgSO_4 , 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.

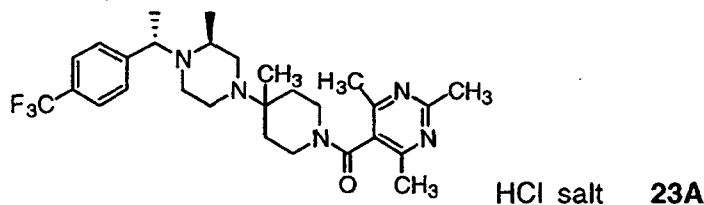
Step 3: The product of step 2 (28.1 g), NaOH (6.72 g), water (65 ml) and EtOH (130 ml) were mixed together at RT and heated at reflux for 1h. The resulting solution was cooled to RT and the volatile materials were removed in vacuo until a thick paste resulted. Water (20 ml) was added, the mixture was cooled to 0°C and conc. HCl (14.3 ml) was added
30 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
35 solid in 63% yield, mp: $176-178^\circ\text{C}$. Elemental analysis of $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: calc'd C 55.26%, H 5.30%, N 18.41%; found: C 55.13%, H 5.44%, N 18.18%.

661050-92250660

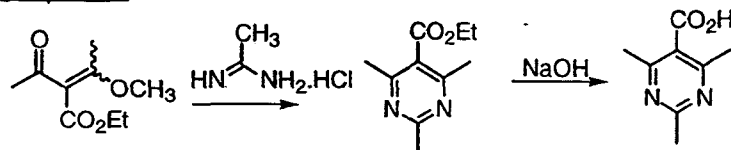
119

- 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
- 5 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%. Step 4: The product of Example 4, step 6 (trihydrochloride form; 5.4 g), DMF (11.3 ml), HOBt (3.07 g), diisopropyl ethyl amine (12.3 ml) and the product of step 3 (3.45 g) were mixed together and DEC (4.35 g) was
- 10 added in portions over 15 min. The resulting mixture was heated at 45°C for 18 h, cooled to RT, diluted with EtOAc (80 ml) and washed with 2 N NaOH (25 ml). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 25 ml), the organic extracts were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The resulting crude oil was purified by
- 15 silica gel chromatography (170 g; 76:19:5 hexanes:EtOAc:Et₃N as eluant). After evaporation of the appropriate fractions, the free base form of the title compound (5.21 g) was isolated as a light colored foam in 91% yield. Step 5: To a cooled (0°C) solution of the free base of step 4 (2.00 g) and EtOAc (20 ml) was added HCl (3.0 ml of a 4.0 M solution in 1,4-dioxane).
- 20 The resulting mixture was warmed to RT, diluted with Et₂O (20 ml), filtered, washed with Et₂O (2 X 20 ml), air dried with suction for 10 min and then under vacuum (1 mm Hg) at 90°C for 5 h to give the title compound (2.30 g) as a white solid in 97% yield. mp: 159-162°C. Elemental analysis of C₂₇H₃₆N₅OF₃•2HCl•0.5H₂O: calc'd: C 55.38%, H 6.71%, N 11.96%, Cl 12.11%; found: C 55.19%, H 6.69%, N 11.75%, Cl 11.45%.
- 25

Additional pyrimidine derivative-compounds were made using similar procedures:



30 Steps 1-2:

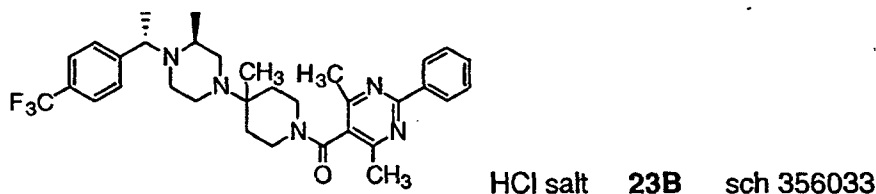


15

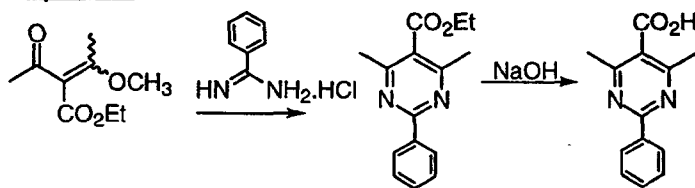
Step 1: The product of Example 23, step 1 was treated in the same manner as in Example 23, step 2, substituting acetamidine hydrochloride (2.03 g) for formamidine acetate. The amounts of the reagents were: product of Example 23, step 1 (4.0 g), ethanol (20 ml) and sodium ethoxide in ethanol (commercial solution; 21 wt%; 8.03 g). After extraction and purification as described above, the product was isolated (1.7 g) as a colorless liquid in 41% yield, which was used directly in the next step.

Step 2: The product of step 1 (1.7 g) was treated in the same manner as Example 23, step 3, using ethanol (5 ml), water (5 ml) and NaOH (1.0 g). After extraction and purification as described above, the product was isolated (0.12 g) as a white solid in 8% yield, which was used directly in the next step.

Step 3: The product of Example 4, step 6 (0.05 g), and the product of step 2 (immediately above) (0.028 g) were subjected to the same reaction conditions as in Example 23, step 4, using HOBt (20 mg), DEC (45 mg), diisopropyl ethylamine (40 mg) and DMF (1.5 ml). After extraction and purification as described above, the product was converted to its HCl salt using the procedure outlined for Example 23, step 5 to give the title compound (77 mg) as a white solid in 97% yield over the two steps. mp: 185-190°C



Steps 1-2:

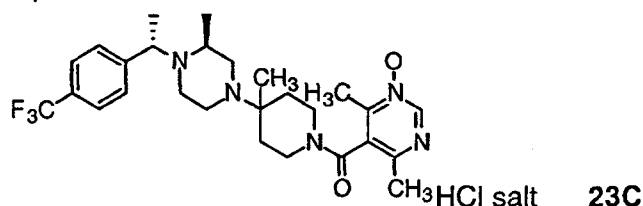


Step 1: The product of Example 23, step 1 was treated in the same as in Example 23, step 2, substituting benzamidine hydrochloride (3.35 g) for formamidine acetate. The amounts of the reagents were: product of Example 23, step 1 (4.0 g), ethanol (20 ml) and sodium ethoxide in ethanol (commercial solution; 21 wt%; 8.03 g). After extraction and purification as described above, the product was isolated (4.5 g) as a liquid in 82% yield which was used directly in the next step.

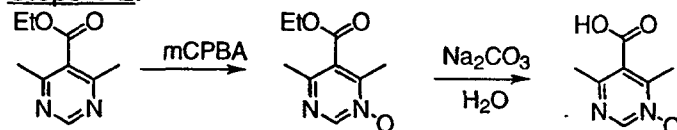
99

Step 2: The product of step 1 (4.5 g) was treated in the same manner as Example 23, step 3, using ethanol (10 ml), water (10 ml) and NaOH (2.0 g). After extraction and purification as described above, the product was isolated (3.0 g) as a white solid in 77% yield which was used directly in the next step.

Step 3: The product of Example 4, step 6 (75 mg), and the product of step 2 (immediately above) (39 mg) were subjected to the same reaction conditions as in Example 23, step 4, using HOBt (35 mg), DEC (53 mg), diisopropyl ethylamine (100 mg) and DMF (2 ml). After extraction and purification as described above, the product was converted to its HCl salt using the procedure outlined for Example 23, step 5 to give the title compound (98 mg) as a white solid in 96% yield over the two steps. mp:250-253°C.



Steps 1-2:



Step 1: The product of Example 23, step 2 (528 mg) was dissolved in CH₂Cl₂ (5.0 ml) and meta-chloroperoxybenzoic acid (mCPBA) (600 mg) was added in three portions at RT. The resulting mixture was stirred at RT for 24 h and CH₂Cl₂ (2 ml) and mCPBA (200 mg) were added. After 3 h, the mixture was poured onto a silica gel column (40 g) and eluted with 1:1 hexanes:EtOAc and then 10:1 CH₂Cl₂:CH₃OH. After evaporation of the appropriate fractions, the product was isolated (512 mg) as a waxy white solid in 89% yield, which was used directly in the next step.

Step 2: The product of step 1 was dissolved in CH₃OH (1.8 ml) and a solution of 1.0 M Na₂CO₃ (1.5 ml) was added. After stirring at RT for 36 h, the resulting mixture was evaporated to dryness, toluene (2 ml) was added and the mixture was evaporated to dryness. The resulting crude solid (153 mg) was used directly in the next step without purification.

Step 3: The product of Example 4, step 6 (94 mg), and the product of step 2 (immediately above) (76 mg) were subjected to the same reaction conditions as in Example 23, step 4, using HOBt (92 mg), DEC (130 mg),

67

diisopropyl ethylamine (0.14 ml) and DMF (0.25 ml). After extraction and purification by preparative thin layer chromatography (1000 μ M silica plate; 95:5 EtOAc:Et₃N eluant), the free base form of the title compound was isolated (52 mg) as a foam in 40% yield. HRMS: calc'd: M⁺H⁺:

5 C₂₇H₃₇N₅O₂F₃: 520.2899; measured: 520.2908.

Step 4: The product of step 3 (52 mg) was subjected to the reaction conditions in Example 23, step 5, using EtOAc (1.0 ml) and HCl (4.0 M solution in 1,4-dioxane; 75 μ l) to give, after work up, the title compound (44.5 mg) as a white solid in 76% yield. mp: decomposition above 161°C

10

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

CCR5 Membrane Binding Assay:

15 A high throughput screen utilizing a CCR5 membrane binding assay 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 incubated with ¹²⁵I-RANTES in the presence or absence of compound for
20 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 percent of total ¹²⁵I-RANTES binding. Compounds with potent activity in the
25 membrane binding assay are further characterized in secondary cell-based HIV-1 entry and replication assays.

HIV-1 Entry Assay:

30 Replication defective HIV-1 reporter virions are generated by cotransfection of a plasmid encoding the NL4-3 strain of HIV-1 (which has 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
35 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

0030533-92290000

1888 1889 1890 1891 1892 1893 1894 1895 1896 1897 1898 1899 1900 1901 1902 1903 1904 1905 1906 1907 1908 1909 1910 1911 1912 1913 1914 1915 1916 1917 1918 1919 1920 1921 1922 1923 1924 1925 1926 1927 1928 1929 1930 1931 1932 1933 1934 1935 1936 1937 1938 1939 1940 1941 1942 1943 1944 1945 1946 1947 1948 1949 1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2

5

10

15

20

25

35

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 about 0.5 to about 1500 nM, with preferred compounds having a range of activity from about 0.5 to about 750 nM, more preferably about 0.5 to 300 nM, and most preferably about 0.5 to 50 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.	K_i (nM) Inhibition of RANTES binding
3C	9.97
6C	30.0
6E	1.43
11	10.5
16	60
20A	1300
23	2.95

For preparing pharmaceutical compositions of the CCR5 antagonist 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.

7D

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

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

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

The CCR5 antagonist compounds of the invention may also be
15 deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the CCR5 antagonist compound is administered orally.
20 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 effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may
25 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, according to the particular application.

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

The amount and frequency of administration of the CCR5
35 antagonist compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical

54330 923060

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.

5 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.

10 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.

567050" 9232660

71

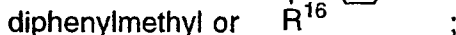
1. The first part of the report, which is the most important, is the introduction. This part should be written in a clear and concise manner, and should provide a brief overview of the project and its objectives.

- 10



R¹ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

15

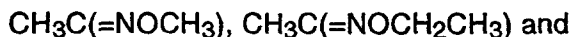


15

R⁴, R⁵, R⁷ and R¹³ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)-alkyl;

20

consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-phenyl, R¹⁴-benzyl,



25

R¹² is (C₁-C₆)alkyl, -NH₂ or R¹⁴-phenyl;

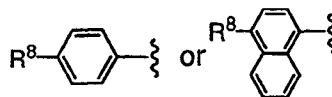
30

R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶ 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 R⁸-phenyl or R⁸-naphthyl.

5



3. The method of claim 2 wherein R is

4. The method of claim 1 wherein R³ is hydrogen, (C₁-C₆) alkyl, R⁸-phenyl, R⁸-benzyl or R⁸-pyridyl.

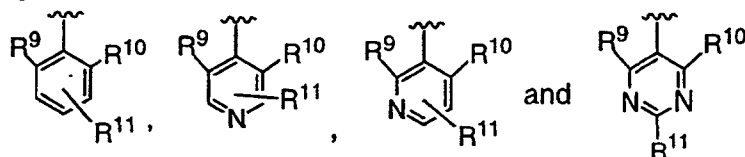
10

5. The method of claim 1 wherein R¹ is hydrogen and R⁶ is hydrogen or methyl.

6. The method of claim 1 wherein R² is R⁹, R¹⁰, R¹¹-phenyl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-pyridyl or an N-oxide thereof, or R⁹, R¹⁰, R¹¹-pyrimidyl.

15

7. The method of claim 6 wherein R² is selected from the group consisting of



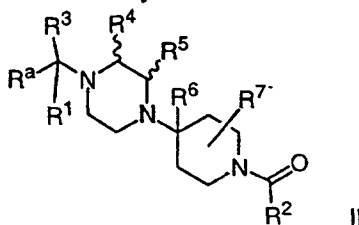
20

8. The method of claim 7 wherein R⁹ and R¹⁰ are selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, halogen, -OH and -NH₂.

9. The method of claim 8 wherein R² is phenyl or pyridyl and R¹¹ is hydrogen, or wherein R² is pyrimidyl and R¹¹ is hydrogen, methyl or phenyl.

25

10. A compound represented by the structural formula II

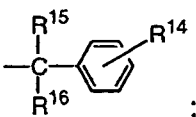


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

(1) R^a is R^{8a} -phenyl, R^{8b} -pyridyl, R^{8b} -thiophenyl or R^8 -naphthyl;

R^1 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl;

R^2 is R^9 , R^{10} , R^{11} -phenyl; R^9 , R^{10} , R^{11} -substituted 6-membered
5 heteroaryl; R^9 , R^{10} , R^{11} -substituted 6-membered heteroaryl N-oxide;
 R^{12} , R^{13} -substituted 5-membered heteroaryl; naphthyl; fluorenyl;

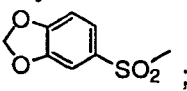
diphenylmethyl or  ;

R^3 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, R^8 -phenyl, R^8 -benzyl, R^8 -naphthyl, or
 R^8 -heteroaryl;

10 R^4 , R^5 , R^7 and R^{13} are independently selected from the group
consisting of hydrogen and (C_1 - C_6)-alkyl;

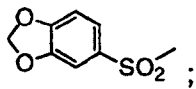
R^6 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl or C_2 - C_6 alkenyl;

R^8 is 1 to 3 substituents independently selected from the group
consisting of hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-CF_3$, CF_3O- ,
15 $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -phenyl, R^{14} -benzyl,

$CH_3C(=NOCH_3)$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ and  ;

R^{8a} is 1 to 3 substituents independently selected from the group
consisting of hydrogen, halogen, $-CF_3$, CF_3O- , $-CN$, CF_3SO_2- and
 R^{14} -phenyl;

20 R^{8b} is 1 to 3 substituents independently selected from the group
consisting of hydrogen, halogen, $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CF_3SO_2- ,

R^{14} -benzyl, $CH_3C(=NOCH_3)$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ and  ;

R^9 and R^{10} are independently selected from the group consisting of
(C_1 - C_6)alkyl, halogen, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acyl, and $-OCF_3$;

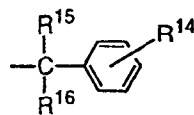
25 R^{11} is hydrogen, phenyl or R^9 ;

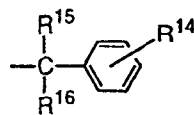
R^{12} is (C_1 - C_6)alkyl, $-NH_2$ or R^{14} -phenyl;

R^{14} is 1 to 3 substituents independently selected from the group
consisting of hydrogen, (C_1 - C_6) alkyl and halogen; and

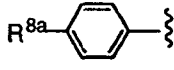
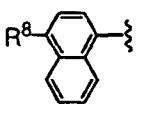
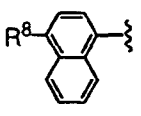
R^{15} and R^{16} are independently selected from the group consisting
30 of hydrogen and C_1 - C_6 alkyl, or R^{15} and R^{16} together are a C_2 - C_5
alkylene group and with the carbon to which they are attached form a
spiro ring of 3 to 6 carbon atoms; or

(2) R^a is R^8 -phenyl, R^8 -pyridyl or R^8 -thiophenyl;



R² is fluorenyl, diphenylmethyl or ; and
R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶
are as defined in (1).

5 11. A compound of claim 10 wherein R^a is R^{8a}-phenyl or R⁸-naphthyl.

12. A compound of claim 11 wherein R^a is , wherein R^{8a}

is -CF₃, CF₃O- or halogen; or R^a is  wherein R⁸ is C₁-C₆
alkoxy.

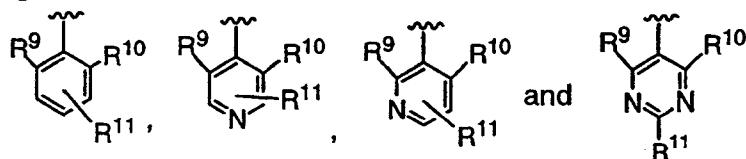
10

13. A compound of claim 10 wherein R³ is hydrogen, (C₁-C₆) alkyl,
R⁸-phenyl, R⁸-benzyl or R⁸-pyridyl.

14. A compound of claim 10 wherein R¹ is hydrogen; R⁶ is hydrogen or
15 methyl; R⁴ is methyl; and R⁵ and R⁷ are each hydrogen.

15. A compound of claim 10 wherein R² is R⁹, R¹⁰, R¹¹-phenyl; R⁹,
R¹⁰, R¹¹-pyridyl or an N-oxide thereof; or R⁹, R¹⁰, R¹¹-pyrimidyl.

20 16. A compound of claim 15 wherein R² is selected from the group
consisting of



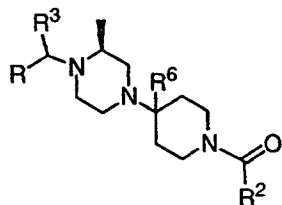
17. A compound of claim 16 wherein R⁹ and R¹⁰ are selected from the
25 group consisting of (C₁-C₆)alkyl, halogen, -OH and -NH₂.

18. A compound of claim 17 wherein R² is phenyl or pyridyl and R¹¹ is
hydrogen, or wherein R² is pyrimidyl and R¹¹ is hydrogen, methyl or
phenyl.

30

76

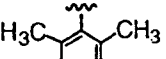
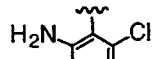
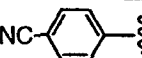
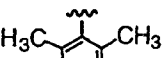
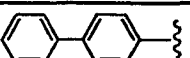
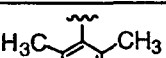
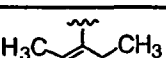
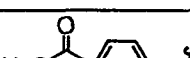
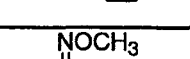
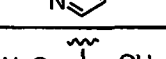
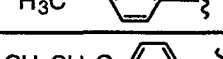
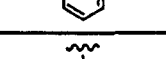
19. A compound selected from the group consisting of those represented by the structural formula



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

R	R ³	R ⁶	R ²
		H	
		-CH ₃	
		H	
		H	
		H	
		H	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

		-CH ₃	
		H	
		H	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

		H	
		-CH ₃	
		H	
		H	
		H	
		H	
		-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	

20 A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a CCR5 antagonist of claim 10 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

5

21. A method of treating Human Immunodeficiency Virus comprising administering to a human in need of such treatment a combination of a CCR5 antagonist as defined in claim 1 in combination with one or more antiviral agent useful in the treatment of Human Immunodeficiency Virus.

10

22. The method of claim 21 wherein the antiviral agent is selected from the group consisting of nucleoside reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors.

15

23. The method of claim 21 wherein the antiviral agent is selected from the group consisting of zidovudine, lamivudine, zalcitabine, didanosine, stavudine, abacavir, adefovir dipivoxil, lobucavir, BCH-10652,

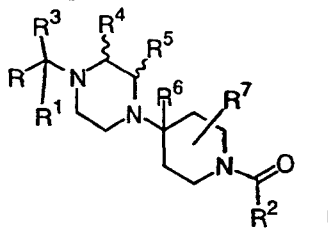
- emitricitabine, beta-L-FD4, DAPD, lodenosine, nevirapine, delaviridine, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, MKC-442, (+)-calanolide A and B, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lasinavir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378, amprenavir, hydroxyurea, ribavirin, IL-2, IL-12,
- 5 pentafuside, Yisum No. 11607 and AG-1549.

664050" 92292660

74

ABSTRACT

The use of CCR5 antagonists of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

- 5 R is optionally substituted phenyl, pyridyl, thiophenyl or naphthyl;
 R¹ is hydrogen or alkyl;
 R² is substituted phenyl, substituted heteroaryl, naphthyl, fluorenyl,
 diphenylmethyl or optionally substituted phenyl alkyl;
 R³ is hydrogen, alkyl, or optionally substituted phenyl, benzyl,
10 naphthyl or heteroaryl;
 R⁴, R⁵, R⁷ and R¹³ are hydrogen or alkyl;
 R⁶ is hydrogen, alkyl or alkenyl;
 R⁹ and R¹⁰ are alkyl, halogen, -NH₂, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acyl or
 -OCF₃;
15 R¹¹ is hydrogen, phenyl or R⁹;
 R¹² is alkyl, -NH₂ or optionally substituted phenyl;
 R¹⁵ and R¹⁶ are hydrogen or alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶ together are a
 alkylene group and with the carbon to which they are attached form a
 spiro ring of 3 to 6 carbon atoms;
20 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.

25

641030 92250660

80

18

DECLARATION AND POWER OF
ATTORNEY FOR PATENT APPLICATION

Attorney's Docket No. IN01032

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:

PIPERAZINE 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

604090 "92250600

82

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

[illegible]

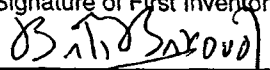
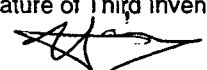
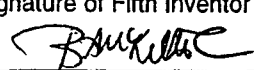
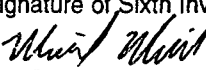
FULL NAME OF 9TH JOINT INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	Smith	Elizabeth	M.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	Verona	New Jersey	Canada
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	166 Grove Avenue	Verona	New Jersey/07044/USA

FULL NAME OF 10TH 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 11TH 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 12TH 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
		
Date	Date	Date
5/4/99	5-4-99	05/04/99
Signature of Fourth Inventor	Signature of Fifth Inventor	Signature of Sixth Inventor
		
Date	Date	Date
	May 4, 1999.	05/04/99

664050" 92233660

118

Signature of Seventh Inventor <i>Samuel P. Newstead</i>	Signature of Eighth Inventor <i>Armandon Palom</i>	Signature of Ninth Inventor <i>Stephen M. King</i>
Date <i>May 4, 1999</i>	Date <i>may 4, 1999</i>	Date <i>May 4, 1999</i>
Signature of Tenth Inventor <i>R. Stensur</i>	Signature of Eleventh Inventor	Signature of Twelfth Inventor <i>Susan Lee</i>
Date <i>May 4, 1999</i>	Date	Date <i>May 4, 1999</i>

651050" 92290650

7
8

DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO ANTAGONISTAS CCR5

ANTECEDENTES

La presente invención se refiere a derivados de piperazina, que son útiles como antagonistas selectivos de CCR5, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y métodos de tratamiento donde se emplean 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 para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV). La invención se refiere además al uso de un antagonista CCR-5 de esta invención, sólo o en combinación con otro agente, para el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos sólidos, la enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple.

La crisis de salud global causada por HIV, que es el agente causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), no ha sido cuestionada y aunque recientes avances en las terapias con droga han resultado exitosos para ser más lenta la progresión del SIDA, existe todavía la necesidad de encontrar una forma más segura, más eficiente, menos costosa de 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 adhesión del virus a una membrana célula objetivo a través de la interacción con el receptor celular CD4 y una segunda molécula co-receptora de quemoquina, y prosigue mediante la réplica y diseminación de las células infectadas a través de la sangre de otros tejidos. Existen varios receptores de quemoquina, pero se considera que el HIV macrófago-trópico, es la cepa patógena primordial que se replica *in vivo* en los periodos tempranos de infección, y el principal receptor de quemoquina requerido para la entrada de HIV en la célula CCR5. Por lo tanto, si se interfiere con la

interacción entre el receptor viral CCR5 y HIV puede bloquearse la entrada de HIV dentro de la célula. La presente invención se refiere a las moléculas pequeñas que son antagonistas CCR5.

Se ha informado que los receptores CCR-5 son intermediarios en la transferencia de células en enfermedades inflamatorias tales como artritis, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, asma y alergias, y se espera que los inhibidores de tales receptores serán útiles para el tratamiento de dichas enfermedades, y para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, rechazo al trasplante de órganos sólidos, y enfermedad de injerto versus huésped.

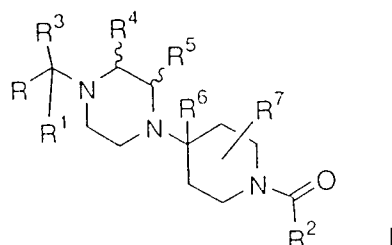
Los derivados piperazina relacionados que son antagonistas muscarínicos útiles para el tratamiento de desórdenes cognitivos tales como el mal de Alzheimer han sido descritos en las patentes norteamericanas 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006.

A-M. Vandamme et al., Antiviral Chemistry & Chemotherapy. 9:187-203 (1998) describe corrientes tratamientos clínicos de infecciones de HIV-1 en el hombre incluyendo por lo menos combinaciones de triples drogas o la denominada Terapia Anti-retroviral Muy Activa ("HAART"); HAART involucra varias combinaciones de inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos ("NRTI"), inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos ("NNRTI") e inhibidores de proteasa HIV ("PI"). En pacientes no previamente no tratados, que aceptan la droga, la HAART es eficaz para reducir la mortalidad y la progresión de HIV-1 a SIDA. Sin embargo, estas terapias de multidroga no eliminan HIV-1 y el tratamiento a largo término usualmente da como resultado resistencia a las multidroga. El desarrollo de nuevas terapias con drogas para proporcionar mejor tratamiento para HIV-1 sigue siendo una prioridad.

68

COMPENDIO DE LA INVENCION

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

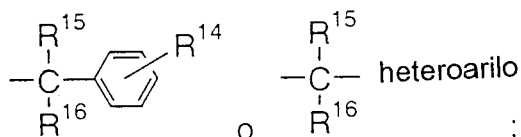


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo, R⁸-tiofenilo o R⁸-naftilo;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R² es R⁹, R¹⁰, R¹¹-fenilo; R⁹, R¹⁰, R¹¹-heteroarilo sustituido de 6 miembros; R⁹, R¹⁰, R¹¹ N-óxido de heteroarilo sustituido de 6 miembros; R¹², R¹³-heteroarilo sustituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo; difenilmetilo



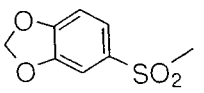
R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆; (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆)alquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilC₃-C₁₀(C₁-C₆)alquilo, R⁸-fenilo, R⁸-fenil(C₁-C₆)alquilo, R⁸-naftilo, R⁸-naftil(C₁-C₆)alquilo, R⁸-heteroarilo o R⁸-heteroaril(C₁-C₆)alquilo;

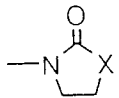
R⁴, R⁵, R⁷ y R¹³ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆;

90

R^8 es 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,

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

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

R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-NR^{17}R^{18}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acilo, $-OCF_3$ y $-Si(CH_3)_3$;

R^{11} es R^9 , hidrógeno, fenilo, $-NO_2$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHO$, $-CH=NOR^{17}$, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$, $-NHCONH(\text{cloro-}(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-NHCONH((C_3-C_1)\text{cicloalquilo}(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-NHCO(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-NHCOCF_3$, $-NHSO_2N((C_1-C_6)\text{alquilo})_2$, $-NHSO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-N(SO_2CF_3)_2$, $-NHCO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, C_3-C_{10} cicloalquilo, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $-OSO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-OSO_2CF_3$, hidroxí $(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CONR^{17}R^{18}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CO_2R^{17}$, $-Si(CH_3)_3$ o $-B(OC(CH_3)_2)_2$;

R^{12} es (C_1-C_6) alquilo, $-NH_2$ o R^{14} -fenilo;

R^{14} representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, $-CF_3$, $-CO_2R^{17}$, $-CN$, (C_1-C_6) alcoxi y halógeno;

R^{15} y R^{16} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , o R^{15} y R^{16} conjuntamente son un grupo alquilenos

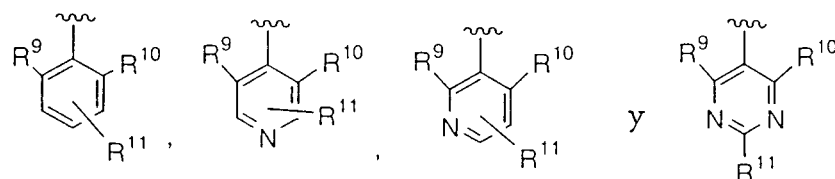
C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

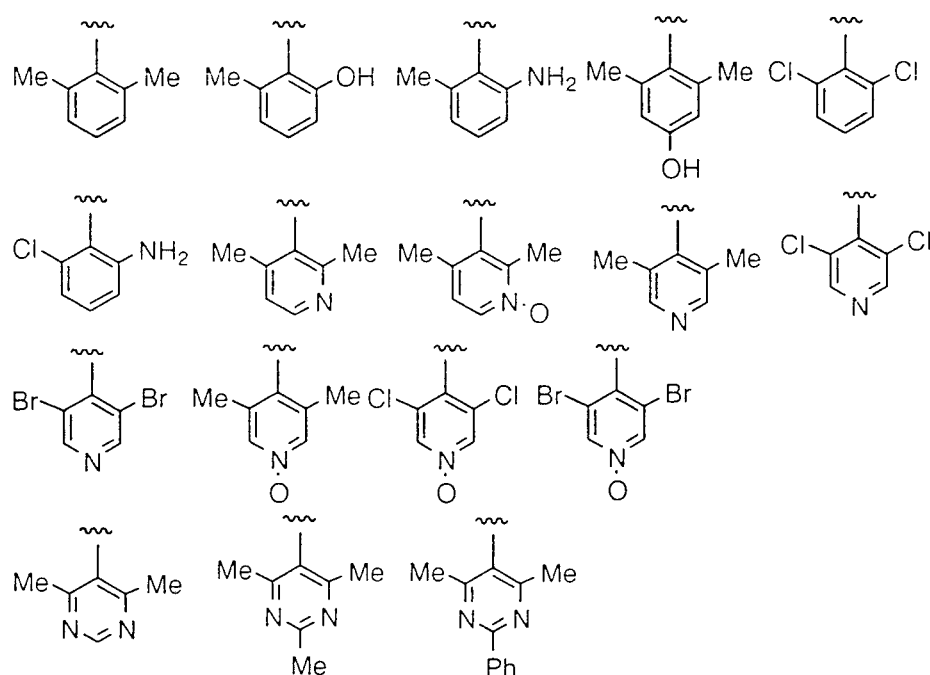
R²⁰ es alquilo C₁-C₆ o fenilo.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I en los cuales R es R⁸-fenilo o R⁸-naftilo, especialmente aquellos en los cuales R⁸ es un solo sustituyente, y especialmente aquellos en los cuales el sustituyente R⁸ está en posición 4. Para R⁸-fenilo, los sustituyentes R⁸ preferidos son -CF₃, -OCF₃, CH₃SO₂-, CH₃CO-, CH₃C(=NOCH₃)-, Br y I. Para R⁸-naftilo, R⁸ es preferiblemente alcoxi C₁-C₆. Asimismo se prefieren los compuestos de la fórmula I en los cuales R³ es hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, R⁸-fenilo, R⁸-bencilo o R⁸-piridilo; definiciones más preferidas para R⁸ son metilo, etilo, fenilo, bencilo y piridilo. R¹ es preferiblemente hidrógeno. Para los compuestos de la fórmula I, R⁶ es preferiblemente hidrógeno o metilo, especialmente metilo. R⁴ es preferiblemente metilo; R⁵ y R⁷ son cada uno preferiblemente hidrógeno.

En los compuestos de fórmula I, R² es preferiblemente R⁹, R¹⁰, R¹¹-fenilo, R⁹, R¹⁰, R¹¹-piridilo o un N-óxido de los mismos, o R⁹, R¹⁰, R¹¹-pirimidilo. Cuando R² es piridilo, es preferiblemente 3- ó 4-piridilo, y cuando es pirimidilo, es preferiblemente 5-pirimidilo. Los sustituyentes R⁹ y R¹⁰ 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 R¹¹ puede estar unido a cualquiera de los miembros del anillo de carbono remanentes no substituidos por ejemplo tal como se muestra en las siguientes estructuras:

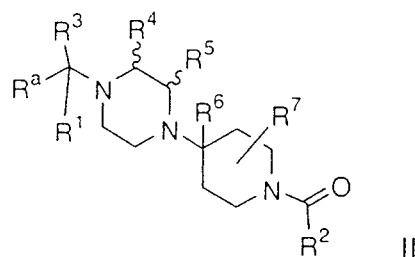


Los sustituyentes R^9 y R^{10} preferidos son: alquilo (C_1 - C_6), especialmente metilo; halógeno, especialmente cloro o bromo, -OH, y - NH_2 . Cuando R^2 es fenilo, R^{11} es preferiblemente hidrógeno u -OH; cuando R^2 es piridilo, R^{11} es preferiblemente hidrógeno; y cuando R^2 es pirimidilo, R^{11} es preferiblemente hidrógeno, metilo o fenilo. Ejemplos de grupos R^2 particularmente preferidos son los siguientes:



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

93



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

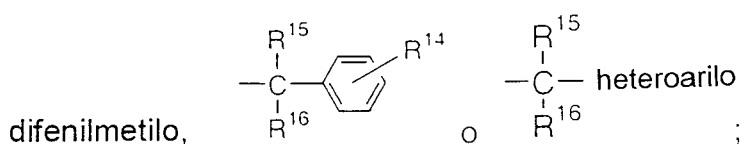
(1) R^a es R^{8a} -fenilo, R^{8b} -piridilo, R^{8b} -tiofenilo o R^9 -naftilo;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

R^2 es R^9 , R^{10} , R^{11} -fenilo; R^9 , R^{10} , R^{11} -heteroarilo substituido de 6 miembros;

R^9 , R^{10} , R^{11} -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido;

R^{12} , R^{13} -heteroarilo substituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo;



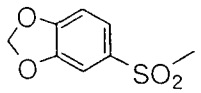
R^3 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 ; $(C_1$ - C_6)alcoxi $(C_1$ - C_6)alquilo, cicloalquilo C_3 - C_{10} , cicloalquil C_3 - C_{10} $(C_1$ - C_6)alquilo, R^8 -fenilo, R^8 -fenil $(C_1$ - C_6)alquilo, R^8 -naftilo, R^8 -naftil $(C_1$ - C_6)alquilo, R^8 -heteroarilo o R^8 -heteroaril $(C_1$ - C_6)alquilo;

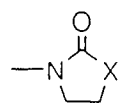
R^4 , R^5 , R^7 y R^{13} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y $(C_1$ - C_6)alquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 o alquenilo C_2 - C_6 ;

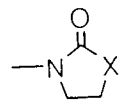
R^8 representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -fenilo, R^{14} -bencilo,

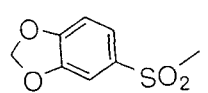
917

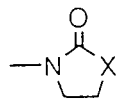
CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃), , -NH₂, -NHCOCF₃,
-NHCONH(alquilo C₁-C₆), -NHCO(C₁-C₆ alquilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆),

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

R^{8a} es de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-. R¹⁴-

fenilo, -NHCOCF₃, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es tal como se ha definido más arriba;

R^{8b} representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-bencilo, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃), ,

-NHCOCF₃, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es tal como se ha definido más arriba;

R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, halógeno, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acilo, -OCF₃ y -Si(CH₃)₃;

R¹¹ es R⁹, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR¹⁷, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(cloro-(C₁-C₆)alquilo), -NHCONH((C₃-C₁)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo), -NHCO(C₁-C₆)alquilo, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁-C₆)alquilo)₂, -NHSO₂(C₁-

9/5

C₆)alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁-C₆)alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁-C₆ alquilo), -OSO₂(C₁-C₆)alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxí (C₁-C₆)alquilo, -CON R¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-C₆)alquilo, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂;

R¹² es (C₁-C₆)alquilo, -NH₂ o R¹⁴-fenilo;

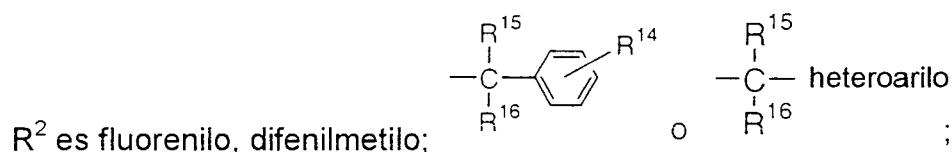
R¹⁴ representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁-C₆)alcoxi y halógeno;

R¹⁵ y R¹⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente son un grupo alquileo C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

R²⁰ es alquilo C₁-C₆ o fenilo; o

(2) R^a es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo o R⁸-tiofenilo;



y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son tal como se han definido en (1).

Los compuestos preferidos de la fórmula II son aquellos definidos en la (1).

Los más preferidos son aquellos de fórmula II(1) en los cuales R^a es R^{8a}-fenilo o R⁸-naftilo, donde R^{8a} es -CF₃, CF₃O- o halógeno y R⁸ es C₁-C₆ alcoxi. El substituyente R^{8a} o R⁸ es preferiblemente un substituyente único; especialmente preferido es el substituyente R^{8a} o R⁸ que está en la posición 4. Asimismo se

prefieren los compuestos de fórmula II(1) en los cuales R^3 es hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, R^8 -fenilo, R^8 -bencilo o R^8 -piridilo; definiciones más preferidas para R^3 son metilo, etilo, fenilo, bencilo y piridilo. R^1 es preferiblemente hidrógeno. Para los compuestos de fórmula II(1), R^6 es preferiblemente hidrógeno o metilo, especialmente metilo. R^4 es preferiblemente metilo; R^5 y R^7 son cada uno preferiblemente hidrógeno.

R^2 en la fórmula II(1) es preferiblemente tal como se definió para la fórmula I, es decir, R^9 , R^{10} , R^{11} -fenilo, R^9 , R^{10} , R^{11} -piridilo o un N-óxido de los mismos, o R^9 , R^{10} , R^{11} -pirimidilo, donde la substitución R^9 , R^{10} , R^{11} es tal como se ha definido más arriba para los compuestos preferidos de la fórmula I.

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

ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto antagonista CCR5 de 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 u otros agentes antivirales útiles para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana para el tratamiento de 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 más de otros agentes que son útiles para el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos sólidos, la enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide o esclerosis múltiple. El CCR5 y otros agentes antivirales que son componentes de la combinación, pueden administrarse en una sola dosis o pueden administrarse por separado; también se contempla un equipo que comprende formas de dosificación separadas de los compuestos activos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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

Alquilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas y contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Alquenilo representa cadenas de carbono C₂-C₆ que tienen uno o dos enlaces insaturados, con la condición de que dos enlaces insaturados no sean adyacentes uno al otro.

Fenilo sustituido se refiere al hecho de 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 R^{14} -fenilo o R^{14} -naftilo; y aralquilo es aril-(C_1 - C_6)alquilo, donde arilo es tal como se ha definido más arriba.

Heteroarilo representa grupos aromáticos cíclicos de 5 ó 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos que tienen 1 ó 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 átomos de heteroarilo de 6 miembros, los átomos de carbono pueden estar substituidos con grupos R^9 , R^{10} o R^{11} . Los átomos de nitrógeno pueden formar un N-óxido. Se contemplan todos los regioisómeros, por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros típicos son piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y los N-óxidos de los mismos. Para los anillos heteroarilo de 5 miembros, los átomos de carbono pueden estar substituidos con grupos R^{12} o R^{13} . Los anillos heteroarilo de 5 miembros típicos son furilo, tienilo, 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 ó 3; los anillos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos están preferiblemente unidos a través de la posición 4. Los grupos bicíclicos típicamente son sistemas de anillo benzo fusionados derivados de los grupos heteroarilo mencionados más arriba, por ejemplo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotienilo e indolilo.

Los puntos de substitución preferidos para los anillos heteroarilo de 6 miembros en R^2 han sido descriptos en lo que antecede. Cuando R^2 es un grupo heteroarilo de 5 miembros, los substituyentes R^{12} y R^{13} están preferiblemente unidos a los miembros del anillo de carbono adyacentes al carbono que une el anillo al resto de la molécula, y R^{12} es preferiblemente alquilo; sin embargo, si un

heteroátomo es adyacente al carbono que une el anillo al resto de la molécula (es decir, como en 2-pirrolilo), R^{12} está preferiblemente unido a un miembro del anillo de carbono adyacente al carbono que une el anillo al resto de la molécula.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Uno o más, preferiblemente uno a cuatro 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 dosis única, o el antagonista CCR5 y el agente o agentes antivirales pueden ser administrados en forma simultánea o secuencial como formas de dosificación separada. Los agentes antivirales contemplados para ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos y nucleotídicos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos, inhibidores de proteasa y otras drogas antivirales que se enumerarán más adelante y que no entran dentro de estas clasificaciones. En particular, se han contemplado las combinaciones conocidas como HAART (Terapia Anti-retroviral Altamente Activa) para ser usados en combinación con los antagonistas CCR5 de esta invención.

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

Los NRTIs incluyen zidovudina (AZT) obtenible bajo la marca RETROVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanosina (ddI) obtenible bajo la marca VIDEX de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabina (ddC) obtenible bajo la marca HIVID de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110, estavudina (d4T) obtenible bajo la marca ZERIT de Bristol-

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

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

Los NNRTIs apropiados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587) obtenible bajo la marca VIRAMUNE de Boehringer Ingelheim, que es el fabricante para Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; delaviradina (BHAP, U-90152)

obtenible bajo la marca RESCRIPTOR de Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807; efavirenz (DMP-266) una benzoxazin-2-ona descrito en WO 94/03440 y obtenible bajo la marca SUSTIVA de DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723, PNU-142721, una 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 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

271

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

Otros agentes antivirales incluyen hidroxurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Project N° 11607. Hidroxurea (Droxia), un inhibidor de ribonucleósido trifosfato reductasa, que es la enzima que está involucrada en la activación de las células T, que fue descubierta en el NCI y que está siendo desarrollada por Bristol-Myers Squibb; en estudios preclínicos, se demostró que tenía un efecto sinérgico sobre la actividad de la didanosina y ha sido estudiado con estavudina. El IL-2 ha sido descrito en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299, y en las patentes norteamericanas Nos. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585 y 4949314 de Chiron y que se obtiene bajo la marca PROLEUKIN (aldesleuquina) de Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997 en forma de un polvo liofilizado para infusión IV o para administración sc mediante reconstitución y dilución con agua, una dosis de aproximadamente 1 hasta

aproximadamente 20 millones IU/día, se prefiere sc; una dosis de aproximadamente 15 millones IU/día, es mucho más preferible sc. IL-12 se ha descrito en la WO 96/25171 y puede obtenerse en Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199 y American Home Products, Madison, NJ 07940; se prefiere una dosis de aproximadamente 0,5 microgramos/kg/día hasta aproximadamente 10 microgramos/kg/día, se prefiere sc. La pentafusida (DP-178, T-20) que es un péptido sintético de 36-aminoácidos descrito en la patente norteamericana N° 5.464.933 transferida de Duke University a Trimeris que desarrolla pentafusida en colaboración con Duke University; la pentafusida actúa inhibiendo la fusión de HIV-1 a membranas objetivo. La pentafusida (3-100 mg/día) se administra como infusión sc continua o inyección conjuntamente con efavirenz y 2 PI a pacientes HIV-1 positivos refractarios a una terapia de combinación triple; se prefiere el uso de 100 mg/día. Yisum Project N° 11607, una proteína sintética basada en la proteína HIV-1 Vif, está bajo desarrollo preclínico de Yisum Research Development Co., Jerusalén 91042, Israel. Ribavirina, 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, puede obtenerse en ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA; su manufactura y formulación han sido descritos en la patente norteamericana N° 4.211.771.

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

1691

(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

105

NOTAS DE PIE DE TABLA

1. Una de las siguientes: zidovudina + lamivudina; zidovudina + didanosina; estavudina + lamivudina; estavudina + didanosina; zidovudina + zalcitabina.
2. Cápsulas de gelatina blanda de indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.
3. Nevirapina o delavirdina.
4. Ver A-M. Vandamme et al Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9:187 a p 193-197 y Figuras 1 + 2.
5. Los regímenes alternativos para pacientes incapaces de tomar un régimen recomendado debido a problemas de cumplimiento o debido a problemas de toxicidad, y para aquellos que fallan o tienen un relapso en un régimen recomendado. Las combinaciones de doble nucleósido pueden conducir a resistencia al HIV y a fallas clínicas en muchos pacientes.
6. La mayor parte de los datos obtenidos con saquinavir y con ritonavir (cada una 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 de la invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (por ejemplo enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros y rotámeros). La invención contempla todos dichos isómeros tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas.

Algunos de los compuestos serán de naturaleza ácida, por ejemplo aquellos compuestos que poseen un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. 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, alquil aminas, 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 más débiles. Ejemplos de ácidos apropiados para la formación de sales son ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Las sales se preparan por contacto de la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse por tratamiento de la sal con una solución de base acuosa diluida apropiada tal como NaOH acuosa diluida, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio.

Las formas de base libre difieren de sus respectivas formas salinas en cierto modo en cuanto a las propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares, pero el ácido y las sales base son por otra parte equivalentes a sus respectivas formas de base libre para los propósitos de la invención.

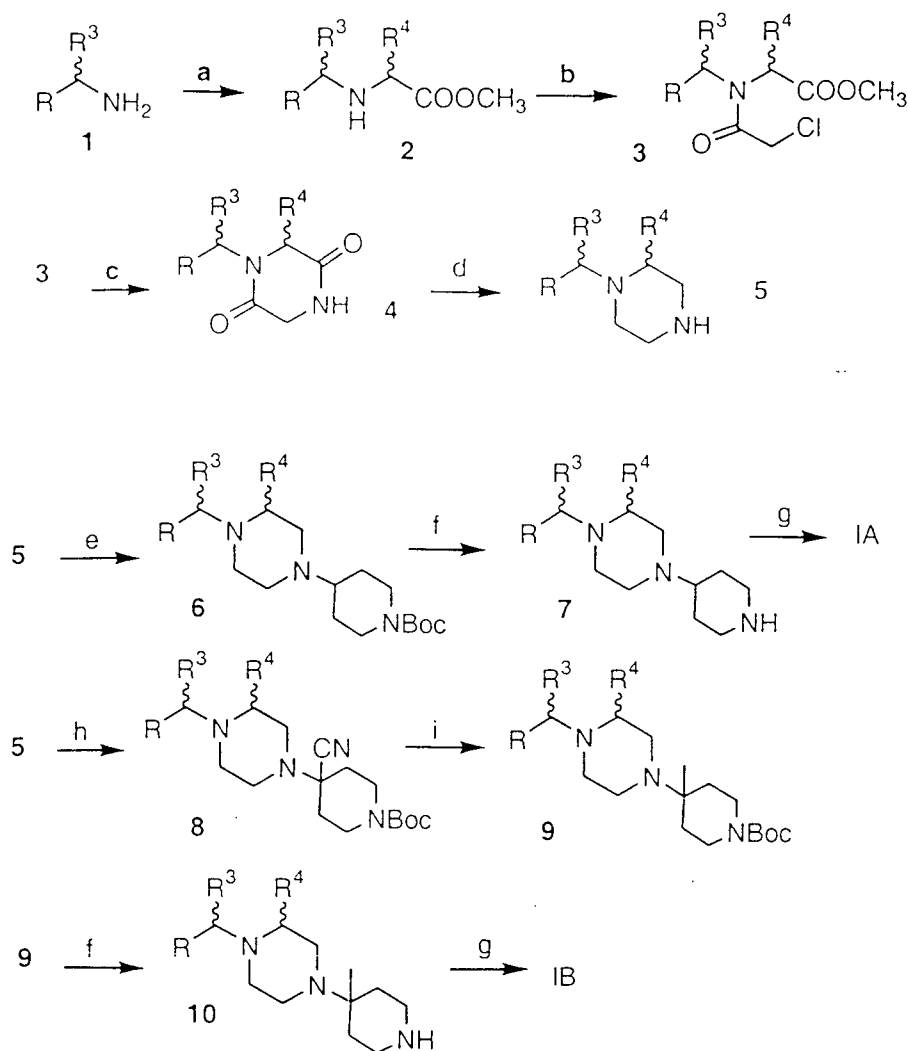
Todas dichas sales de base y ácidas destinadas a sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y de base se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

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 mediante el uso de los métodos descritos en WO 96/26196 y WO 98/05292.

Los siguientes solventes y reactivos pueden mencionarse aquí mediante las abreviaturas indicadas: tetrahidrofurano (THF); etanol (EtOH); metanol (MeOH); ácido acético (HOAc o AcOH), acetato de etilo (EtOAc); N,N-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoracético (TFA); 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT); ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA); trietilamina (Et₃N); éter dietílico (Et₂O); sulfóxido de dimetilo (DMSO); y clorhidrato de carbodiimida de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilo (DEC). RT es temperatura ambiente y TLC es cromatografía de capa delgada. Me es metilo, Et es etilo, Pr es propilo, Bu es butilo, Ph es fenilo, y Ac es acetilo.

108

Esquema 1



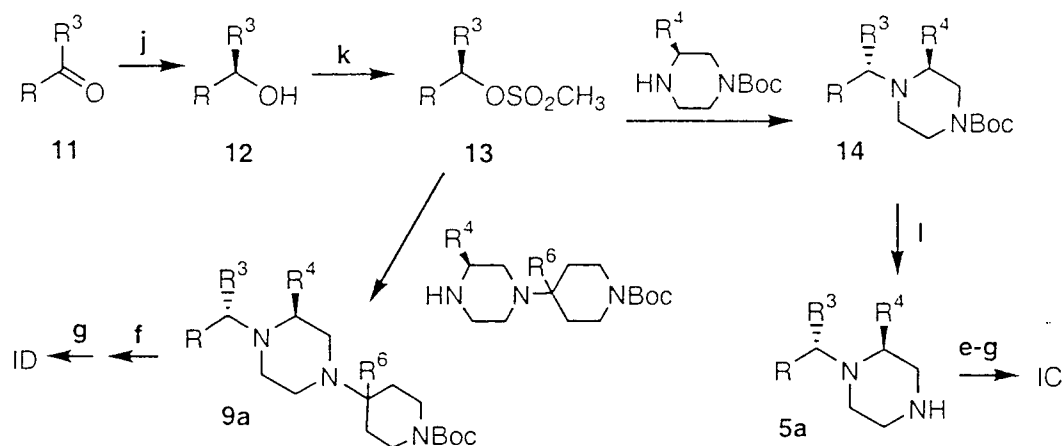
Reactivos y condiciones: a: $R^4CH(OSO_2CF_3)CO_2CH_3$, base (por ejemplo, K_2CO_3); b: $ClCH_2COCl$, c: NH_3 ; d: $NaBH_4-BF_3$; e: N-Boc-4-piperidona, $NaBH(OAc)_3$; f: CF_3CO_2H ; g, acilación; h: N-Boc-4-piperidona, $Ti(OPr-i)_4$, Et_2AlCN ; i: CH_3MgBr .

En el Esquema 1, una bencilamina (1), donde R y R^3 son tal como se han definido más arriba y R^1 es hidrógeno, se convierte a través de (2) y (3) a la dicetopiperazina (4), donde R^4 es tal como se ha definido más arriba, que se

104

reduce a la piperazina (5). Dependiendo del sustituyente R^6 deseado, este se procesa de dos formas. La aminación reductiva proporciona (6), que puede desprotegerse a (7) y finalmente puede acilarse para los compuestos de fórmula IA donde R^5 y R^6 son H; alternatively, una reacción modificada Strecker sobre (5) proporciona el aminonitrilo (8), el cual, después de tratamiento con metilo Grignard proporciona (9), la desprotección a (10) y la N-acilación final proporciona los compuestos de fórmula IB donde R^5 es H y R^6 es metilo. La acilación de (7) y (10) se lleva a cabo bajo condiciones convencionales por ejemplo con un compuesto $R^2\text{COOH}$ y con reactivos tales como DEC y HOBT. El uso de un compuesto quiral de la fórmula 1, por ejemplo, (S)-metil bencilamina 4-substituida, y un lactato quiral en la etapa a, por ejemplo metil (R)-lactato triflato, darán como resultado compuestos quirales de las fórmulas IA y IB.

Esquema 2



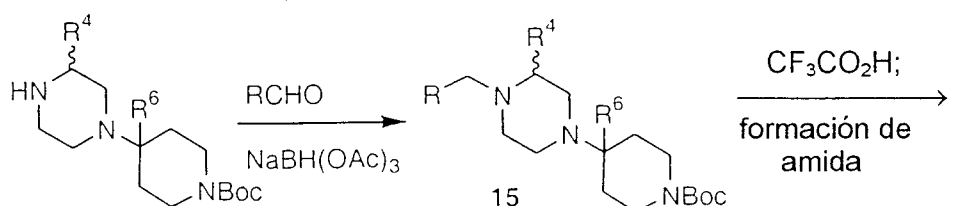
Reactivos: j: oxaborazolidina, BH_3 ; k: $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, base; l: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

En el Esquema 2, los compuestos se preparan mediante un proceso de alquilación sobre un derivado piperazina pre-formado. Por ejemplo, los compuestos preferidos con estereoquímica S,S pueden obtenerse de esta manera por reducción quiral de una cetona (11) al alcohol (12), activación como mesilato,

10

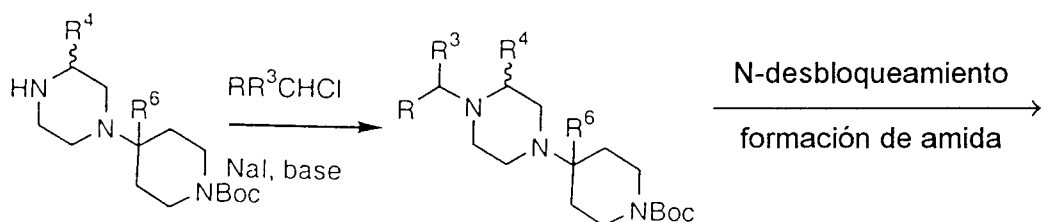
y desplazamiento con inversión mediante tratamiento con una piperazina apropiada, la cual puede estar mono-protégida, en cuyo caso la elaboración final requiere desprotección seguida de las etapas descritas en (e) - (g) en el Esquema 1 para obtener IC, o pueden elaborarse antes de la etapa de desplazamiento, en cuyo caso las etapas finales son (f) y (g) (desprotección y acilación) tal como en el Esquema 1 para obtener ID.

Esquema 3



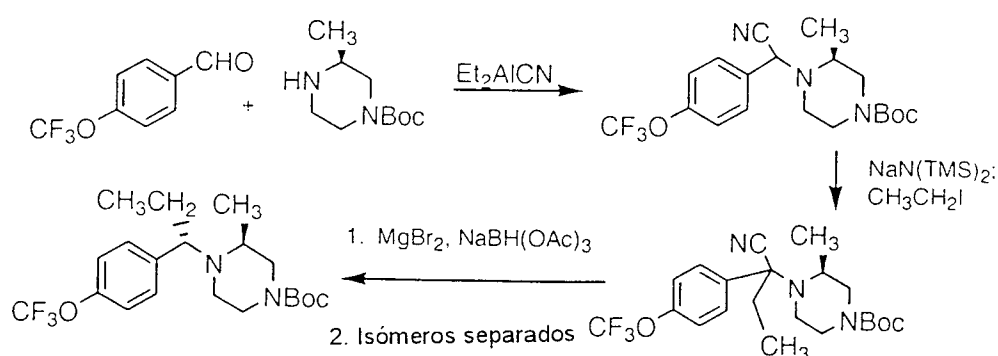
Para los compuestos en los cuales R^3 y R^1 son cada uno H, puede usarse o la ruta de alquilación del Esquema 2 o bien un método de aminación reductiva tipificado en el Esquema 3.

Esquema 4

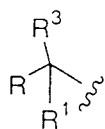


Para los compuestos diarilo, en los cuales R y R³ son cada uno arilo, se prefiere un método de alquilación tipificado en el Esquema 4.

Esquema 5



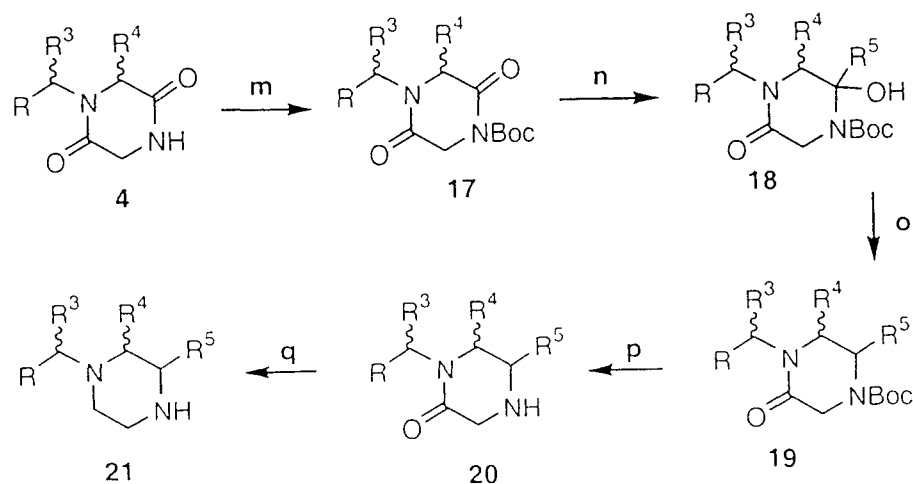
Las piperazinas de fórmula 14, especialmente aquellas en las cuales R³ es alquilo C₂-C₆ o bencilo pueden obtenerse también mediante un procedimiento en



el cual se introduce la porción tal como se muestra más arriba mediante una secuencia de alquilación-decianación. La reacción está ejemplificada para compuestos en los cuales R es CF₃O-fenilo, R¹ es hidrógeno, R³ es etilo y R⁴ es metilo, pero empleando los materiales de partida apropiados, pueden prepararse de manera similar otros compuestos de fórmula 14.

112

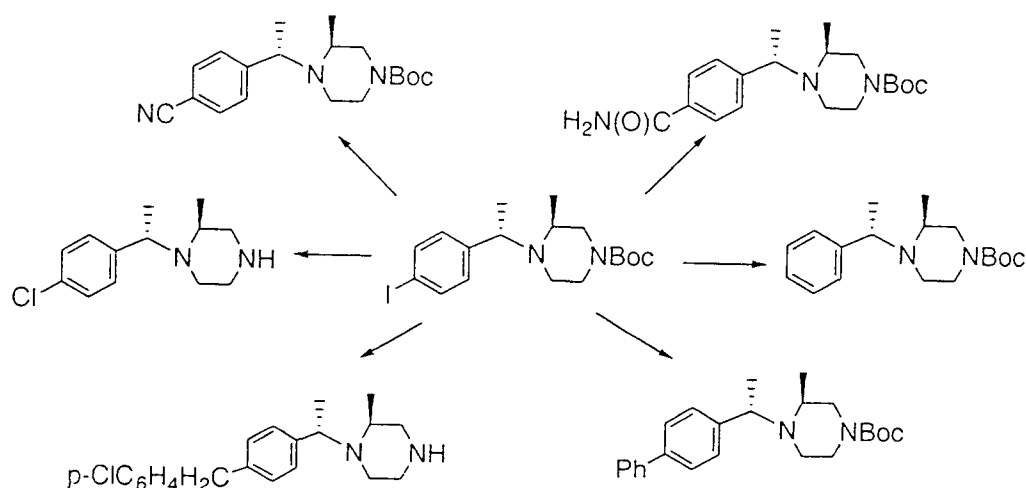
Esquema 6



Reactivos: m: BOC_2O , base; n: R^6MgBr ; o: $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$, NaBH_3CN ; p: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; q: NaBH_4 , BF_3 .

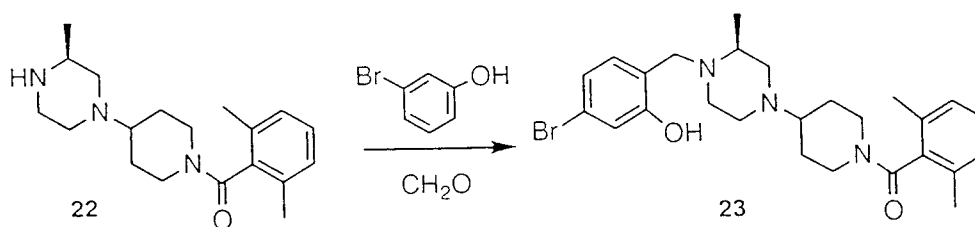
Tal como se muestra en el Esquema 6, los compuestos portadores de un grupo adicional en R^5 en el anillo piperazina pueden prepararse a partir de los intermediarios dicetopiperazina (4) del Esquema 1. (4) es activado por la conversión al compuesto N(t-butoxicarbonilo) (17); adición de un reactivo de Grignard y reducción secuencial, la desprotección y reducción de lactama provee (21), que puede usarse para preparar los compuestos de la fórmula I de la manera descrita para el intermediario (5) en el Esquema 1.

Esquema 7



Muchas piperazinas en las cuales R es R⁸-fenilo (o sus derivados Boc) que se muestran en el Esquema 1 pueden obtenerse a partir de un intermediario común, donde R⁸ es I. Se muestran varios ejemplos en el esquema anterior, donde R⁸ se convierte a Cl, CN, -C(O)NH₂, H, Ph y p-ClC₆H₄CH₂-. Los procedimientos detallados para estas conversiones se proveen en los siguientes ejemplos. La piperazina resultante o BOC-piperazina se trata luego tal como se muestra en el Esquema 1.

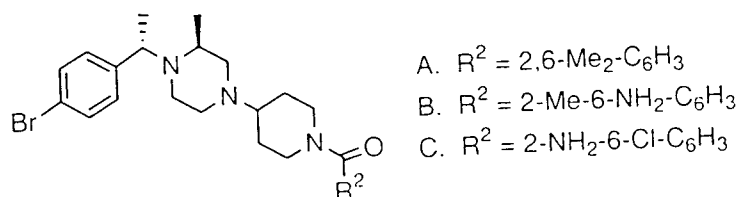
Esquema 8



Algunos de los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante un método Mannich, tal como se muestra en el ejemplo específico del Esquema 8.

Los compuestos que son útiles en esta invención están ejemplificados 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 pueden resultar aparentes para los expertos en la materia.

Ejemplo 1



Etapa 1: Se agita R-lactato de metilo (5,0 g) en CH₂Cl₂ (40 ml) a -70°C y se le agrega anhídrido trifluormetansulfónico (7,6 ml), y luego 2,5-lutidina (7,8 ml).

Se saca del medio de enfriamiento, se agita durante 0,5 horas, se lava con HCl 2N y se agrega la solución orgánica a (S)-metil 4-bromobencilamina (9,0 g) y K_2CO_3 (11,2 g) en agua (60 ml). Se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, se seca la fase orgánica sobre K_2CO_3 , se evapora y cromatografía sobre gel de sílice con $Et_2O-CH_2Cl_2$ para proporcionar el producto deseado (7,50 g) en forma de un aceite espeso.

Etapa 2: Se refluja el producto de la etapa 1 (7,5 g) en 1,2-dicloroetano (40 ml) y $ClCH_2CLCl$ (5,0 ml) durante 5 horas, y luego se evapora y usa el residuo resultante directamente para la etapa siguiente.

Etapa 3: Se agita el producto de la etapa 2 en DMSO (80 ml), agua (10 ml) y NaI (8 g), se enfría en hielo, se agrega una solución de NH_4OH concentrado (15 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agrega agua (200 ml) por goteo, se recoge el sólido, se lava bien con agua y se seca a $70^\circ C/5$ mm para la dicetopiperacina, que es apropiada para la etapa siguiente.

Etapa 4: Se agita una mezcla del producto de la etapa 3 (6,8 g), 1,2-dimetoxietano (60 ml) y $NaBH_4$ (3,4 g) bajo N_2 , se agrega $BF_3O \cdot OEt_2$ (6,8 ml) por goteo, y luego se calienta a $100^\circ C$ durante 10 horas. Se enfría y agrega CH_3OH (20 ml) por goteo, seguido de HCl (30 ml). Se calienta a $100^\circ C$ durante 1 hora, se enfría, se basifica con un exceso de NaOH 2N y se extrae con EtOAc. Se seca sobre K_2CO_3 y se evapora para obtener la piperazina (5,85 g) apropiada para la etapa siguiente.

Etapa 5: Se agita durante 20 horas a temperatura ambiente una mezcla del producto de la etapa 4 (5,48 g), N-Boc-4-piperidinona (4,32 g), HOAc (1,15 ml), CH_2Cl_2 (80ml) y triacetoxi-borohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$) (8,3 g). Se agrega lentamente un exceso de una solución acuosa de Na_2CO_3 , se agita durante 0,5 horas, se separa y se filtra la fase orgánica a través de una almohadilla de gel de sílice lavando con 10:1 de $CH_2Cl_2-Et_2O$ para eluir todo el producto. Se evapora y

disuelve el residuo en Et₂O (100 ml). Se agita y agrega una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) por goteo. Se recoge el sólido, se lava con Et₂O, y se agita con CH₂Cl₂ y con un exceso de NaOH acuoso. La fase orgánica se seca sobre K₂CO₃ y se evapora para obtener el producto deseado (5,45 g).

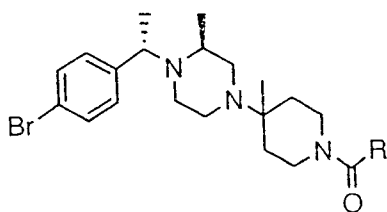
Etapa 6: Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla del producto de la etapa (1,5 g) y TFA (4ml). Se evapora, se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con un exceso de solución de NaOH 1N. Se seca sobre K₂CO₃ y se evapora para obtener el producto (1,15 g).

Compuesto 1A: Siguiendo los procedimientos convencionales, se hace reaccionar el producto de la etapa 6 con cloruro de 2,6-dimetilbenzoil en CH₂Cl₂ y NaOH acuoso, y se convierte el producto al clorhidrato. P.f. 185-192°C (descomposición). HRMS hallado: 498.2130; NH⁺ Calc: 498.2120.

Compuesto 1B: Siguiendo el procedimiento convencional, se acopla el producto de la etapa 6 ácido 2-amino-6-metilbenzoico usando HOBt y DEC con diisopropiletilamina en DMF, se purifica la amida mediante TLC preparativa y se convierte al clorhidrato. P.f. 188-196°C (descomposición). HRMS hallado: 499,2069; MH⁺ Calc: 499.2072.

Compuesto 1C: Siguiendo el método anterior, se acopla el producto de la etapa 6 con ácido 2-amino-6-clorobenzoico y se convierte después de la purificación al clorhidrato. P.f. 192-200°C (descomposición). HRMS Hallado: 519,1530, MH⁺ Calc: 519.1526.

Ejemplo 2



- A. R² = 2,6-Me₂C₆H₃
- B. R² = 2-NH₂-6-Cl-C₆H₃
- C. R² = 2-Me-6-OH-C₆H₃
- D. R² = 2-Me-6-NH₂-C₆H₃

911

Etapa 1: Se agita el producto del Ejemplo 1, etapa 4 (1,00 g) N-t-butoxicarbonil-4-piperidinona (0,77 g) e isopropóxido de titanio (IV) isopropóxido ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) (1,00 g) durante 20 horas a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 (15 ml), se refluja durante 3 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se agrega cianuro de dietilaluminio (Et_2AlCN) (4,2 ml de una solución de tolueno 1M) y se agita durante 5 días a temperatura ambiente bajo N_2 seco. Se elabora en CH_2Cl_2 -acuosa NaOH, se seca y se evapora la fase orgánica y se cromatografía sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 - CH_3OH (100:1) para obtener el producto deseado (0,72 g).

Etapa 2: Se hace reaccionar el producto de la etapa 1 (0,70 g) en THF seco (15 ml) bajo N_2 con CH_3MgBr (4 ml de una solución de Et_2O EM) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se elabora en EtOAc-agua y se filtra la fase orgánica a través de gel de sílice, y se lava con EtOAc.

Se evapora para obtener el producto deseado (0,65 g).

Etapa 3: Se desprotege el producto de la etapa 2 con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 6.

Compuesto 2A: Se hace reaccionar el producto de la etapa 3 con cloruro de dimetilbenzoilo tal como se describió en el Ejemplo 1 y se convierte a la sal de HCl. P.f.: 180-187°C (descomposición). HRMS hallado: 512.2272; MH^+ Calc. 512.2276.

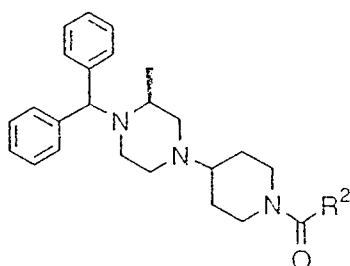
Compuesto 2B: Se hace reaccionar el producto de la etapa 3 con ácido 2-amino-6-clorobenzoico tal como se describió en el Ejemplo 1, se purifica el producto crudo mediante TLC preparativa y se convierte a la sal de HCl. P.f. 195-200°C (descomposición). HRMS hallado. 535.1662; MH^+ Calc. 535.1652.

Compuesto 2C: Se hace reaccionar el producto de la etapa 3 con ácido 2-hidroxi-6-metilbenzoico tal como se describió en el Ejemplo 1, se purifica el producto crudo por TLC preparativo y se convierte a la sal de HCl. P.f.: 206-210°C (descomposición). HRMS Hallado: 514.2067; MH^+ Calc. 514.2069.

117

Compuesto 2D: Se hace reaccionar el producto de la etapa 3 con ácido 2-amino - 6-metilbenzoico usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se purifica el producto crudo por TLC preparativo y se convierte a la sal de HCl. P.f.: 206-209°C (descomposición). HRMS Hallado: 513.2227; MH⁺ Calc. 513.2229.

Ejemplo 3



- A. R² = 2,6-di-Me-C₆H₃
- B. R² = 2-NH₂-6-Cl-C₆H₃
- C. R² = 2,4-di-Me-3-piridilo

Ejemplo 1: Se refluja y agita una mezcla de clorhidrato de éster métilico de S-alanina (14 g), Na₂CO₃ anhidro (60 g), CH₃CN seco (125 ml), clorodifenilmetano (22,3 g) y NaI (5 g) durante 6 horas. Se enfría, se agrega hielo-H₂O y extrae con Et₂O (350 ml, y luego 50 ml). Se combinan los extractos de Et₂O y se lavan con porciones de HCl acuoso 1N: 200 ml, 100 ml, y luego 4 x 10 ml. Se combinan los extractos acuosos ácidos, se agita y se agrega un exceso de Na₂CO₃ en pequeñas porciones hasta que se basicifica la mezcla. Se extrae con Et₂O, se seca sobre MgSO₄ y se evapora para obtener el compuesto N-difenilmetilo (232,2 g).

Etapa 2: Se refluja todo el compuesto anterior con ClCH₂COCl (10 ml) en dicloroetano (60 ml) durante 4 horas. Se evapora, y co-evapora con tolueno (20 ml). El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (200 ml), se agita durante 0,5 horas con carbón activado (10 g), se filtra y evapora. El residuo se agita bajo enfriamiento con hielo en DMSO (200 ml) y gradualmente se le agrega NH₃ acuoso concentrado (100 ml), luego NaI (10 g). Se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agrega agua helada (500 ml), se recoge el sólido, se lava bien con agua, y luego con varias pequeñas porciones de una mezcla de 10:1 hexano

118

Et₂O, y se seca a 50°C bajo alto vacío para obtener la dicetopiperacina sólida (15,5 g). Se recristaliza una pequeña muestra de CH₂Cl₂-hexanos. P.f. 186-188 °C; [α]_{D20} = +272,6°.

Etapa 3: Se agita el producto de la etapa 2 (4,0 g) en dimetoxietano (40 ml) y NaBH₄ (1,6 g) bajo N₂ y se agrega BF₃·OEt₂ (3,2 ml) lentamente. Se refluja durante 20 horas. Se enfría y se agrega CH₃OH (10 ml) por goteo, y luego HCl concentrado (15 ml). Se refluja durante 2 horas y se elabora en exceso en NaOH acuoso 2N y se extrae con CH₂Cl₂. Se seca sobre K₂CO₃ y se evapora. Se cromatografía sobre sílices, se eluye con mezclas de CH₂Cl₂-CH₃OH, y finalmente con 5:1:0,1 CH₂Cl₂-CH₃OH, 5:1:0,1 v/v/v CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH. Se combinan y evaporan las fracciones del producto para obtener el producto deseado (1,95 g) en forma de una goma de color amarillo pálido.

Etapa 4: Se agita una mezcla del producto de la etapa 3 (0,50 g), N-aliloxicarbonil-4-piperidona (0,40 g), CH₂Cl₂ (5 ml) y NaBH(OAc)₃ (0,70 g) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se elabora en CH₂Cl₂ y un exceso NaOH acuoso, se seca sobre MgSO₄, se evapora y se aísla el producto mediante TLC preparativa, eluyendo con 10% de Et₂O en CH₂Cl₂, para obtener el compuesto deseado (0,80 g) en forma de un aceite contaminado con una pequeña cantidad de cetona de partida, pero apropiado para la etapa siguiente.

Etapa 5: Se agita una mezcla de l producto de la etapa 4 (0,80 g), CH₃CN (20 ml), agua (5 ml), y piperidina (1,5 ml). Se agrega tri(4-sulfofenil)fosfina (0,072 g) y acetato de paladio (II) (0,02 g) y se agita a temperatura ambiente bajo N₂ durante 2 horas. Se elabora con NaH acuoso, se extrae con 5:1 v/v tolueno: CH₂Cl₂, se seca sobre K₂CO₃ y se evapora para obtener un aceite de color amarillo que es apropiado para la acilación.

Compuesto 3A: Se agita y refluja una mezcla del producto de la etapa 5 (0,10 g), N-(2,6-dimetoxibezoil)-4-piperidinona (0,10 g), CH₂Cl₂ (2ml) y NaBH (OAc)₃ (0,15

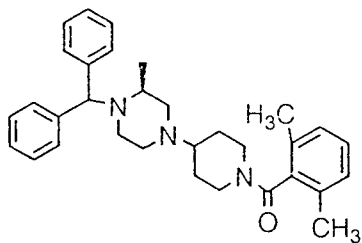
10/1

g) durante 2,5 horas, se enfría, y se elabora con CH_2Cl_2 (2 ml) y con NaOH acuoso. Se seca sobre MgSO_4 , se evapora y se aísla el producto principal mediante TLC preparativa eluyendo con 3:1 v/v Et_2O : CH_2Cl_2 . SE hace precipitar el clorhidrato para obtener el compuesto deseado en forma de la sal de HCl (0,13 g). P.f. 173-177°C (descomposición). HRMS Hallado: 482,3175; MH^+ Calc.: 482,3171.

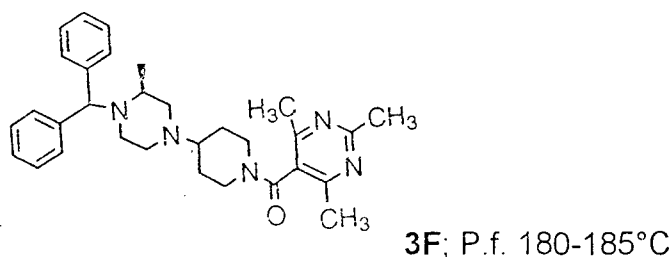
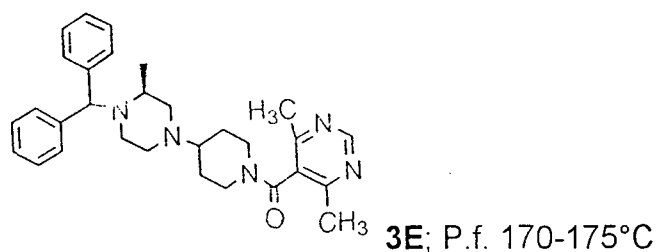
Compuesto 3B: Se acopla el producto de la etapa 5 con ácido 2-amino-6-clorobenzoico usando DEC-HOBT tal como se describió en el Ejemplo 1, se aísla el producto mediante PTLC y precipita el clorhidrato para proporcionar el compuesto 3B. P.f. 188-195°C (descomposición). HRMS Hallado: 503,2567; MH^+ Calc.: 503.2578.

Compuesto 3C: Se acopla el producto de la etapa 5 con ácido 2,4-dimetilnicotínico usando DEC-HOBt tal como se describió anteriormente, se aísla el producto mediante PTLC y se precipita el clorhidrato para proporcionar el compuesto 3C. P.f. 180-188°C (descomposición). HRMS Hallado: 483,3114; MH^+ Calc.: 483.3124.

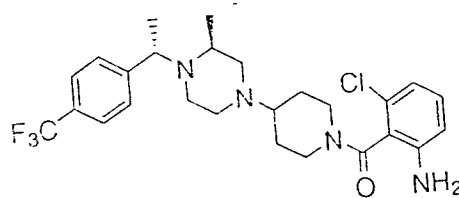
Usando procedimientos similares a los descritos más arriba, se prepararon los siguientes compuesto:



3D: P.f. 85-89°C; HRMS (MH^+) Hallado: 496,3343



Ejemplo 4



Etapas 1: Una solución de 4-trifluorometil acetofenona (1,88 g; 10 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con (S)-2-metil oxaborolidina sólida recientemente preparada (0,54 g; 2 mmol). Después de 10 minutos, se agregó por goteo una solución de un complejo de borano 2M-sulfuro de metilo (3 ml; 6 mmol) en THF durante 5 minutos. La TLC al final de 30 minutos mostró que el material de partida había sido convertido a un producto más polar. La reacción se apagó con aproximadamente 5 ml de CH₃OH cuidadosamente hasta que cesó la efervescencia; los volátiles fueron extraídos al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCL 1N, agua, una solución de NaHCO₃ al 10% y salmuera. La concentración al vacío proporcionó 2g de una goma de color amarillo. La cromatografía de gel de sílice evaporativa (FSGC) usando 10-20% EtOAc en

121

hexanos proporcionó el alcohol quiral deseado (1,6 g; 84%) en forma de un aceite incoloro. TLC R_f = 0,6 en 25% EtOAc: hexanos.

Etapa 2: A una solución del producto de la etapa 1 (1,55 g; 8,16 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 enfriado en un baño de hielo se le agregaron Et_3N (2,3 ml; 16,32 mmol) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,87 ml; 10,6 mmol) para formar una solución blanca turbia. La reacción se apagó con agua y se extrajo el producto orgánico con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, con HCl 1N, con una solución al 10% de NaHCO_3 y salmuera. La concentración al vacío proporcionó al mesilato quiral (2,1 g 96%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. TLC R_f = 0,6 en 25% EtOAc: hexanos.

Etapa 3: Una solución del producto de la etapa 2 (2,1 g; 7,88 mmol), la 2(S)-metil piperazina N-BOC protegida (1,56 g, 7,8 mmol – preparada a partir de la reacción de 2(S)-metil piperazina con N-(ter-butoxi-carbonilo)ftalimida) comercial y 2,2,6,6-tetrametil piperidina (1,34 ml; 8 mmol) en 14 ml de CN_3CN seco se calentaron a reflujo hasta que la TLC indicó la completa desaparición del mesilato (16 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 sólido y luego se concentró para obtener 2,8 g de una goma de color amarillo. La FSGC (20% EtOAc en hexanos) sirvió para aislar el (S,S)-diastereomero deseado (1,5 g; 52%) y el epímero bencílico, el diastereómero (R,S) (0,5 g; 17%) para un rendimiento combinado del 69%. TLC R_f = 0,75 (S,S) y 0,56 (R,S) en 25% EtOAc: hexanos.

Etapa 4: Se agregó TFA (6 ml) a una solución del producto de la etapa 3 en 12 ml de CH_2Cl_2 y la solución resultante de color amarillo anaranjado se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se apagó mediante agregado de una solución de NaOH 1N para ajustar el pH a 10. La elaboración de extracción en CH_2Cl_2 proporcionó 1,1 g de un jarabe de color amarillo. La FSGC usando 10% de CH_3OH en CH_2Cl_2 eliminó las impurezas menos polares y la

elución de gradiente con 1 % de Et_3N en 10% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ fue necesaria para eluir la amina libre deseada del (S,S) diastereómero. Rendimiento = 0,9 g (75%). TLC $R_f=0,5$ en 10% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Etapa 5: Una solución incolora del producto de la etapa 4 (0,9 g; 3,3 mmol), 4-piperidinona (0,86 g; 4,3 mmol), $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (1,05 g; 4,95 mmol) y AcOH glacial (80 μl) en 8 ml de CH_2Cl_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La TLC indicó la ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con una solución NaOH , agua (2 x) y salmuera. El extracto de CH_2Cl_2 se secó sobre MgSO_4 y se concentró para obtener 1,7 g de un aceite de color amarillo. La FSGC (25% acetona en hexanos) se usó para aislar el producto crudo (1,3 g; 86%) en forma de una espuma blanca. TLC $R_f=0,6$ en 25% acetona/hexanos.

Etapa 6: Se agregó TFA (5 ml) a una solución del producto de la etapa 5 (1,3 g; 2,87 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la solución resultante de color naranja amarillento se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se apagó con una solución de NaOH 1N y el pH se ajustó a 10. El producto orgánico se extrajo en 50 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con agua, luego con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La concentración proporcionó la amina libre (0,98 g; 98%); en forma de un jarabe de color amarillo. TLC $R_f=0,1$ en 25% acetona/hexanos.

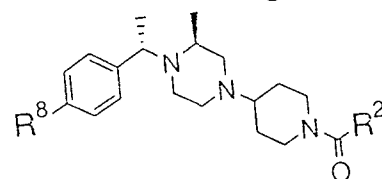
Etapa 7: El producto de la etapa 6 (0,78 g; 2,21 mmol), DEC (0,65 g; 3,4 mmol), HOBT (0,4 g; 3,4 mmol) y ácido 2-amino-6-cloro benzoico (0,51 g, 2,9 mmol) se disolvieron en 8 ml de CH_2Cl_2 al cual se agregó diisopropiletil amina (0,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis de TLC mostró la ausencia del material de partida y la formación de dos manchas superpuestas de polaridad media (rotómeros de la amida impedida) como producto principal. El producto crudo (1,3 g) se aisló mediante elaboración extractiva y se purificó a través de FSGC usando 25% de acetona en CH_2Cl_2 .

123

como eluyente para dar el compuesto del título (0,88 g; 80%) como una espuma de color amarillo pálido. TLC R_f = 0,45 y 0,5 en 25% acetona: CH_2Cl_2 .

Una solución del cloruro de hidrógeno en Et_2O (1M; 3ml) se agregó a una solución de la base libre del compuesto del título (0,76g; 1,54 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) para obtener un precipitado blanco instantáneo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajeron los volátiles en un evaporador giratorio y el residuo blanco se suspendió en tolueno seco (3 x 10 ml) y se sometió a azeotropía. El sólido blanco así obtenido se suspendió en Et_2O seco se contenía 10% EtOAc , se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con Et_2O (100 ml). La sal de HCl del compuesto del título se secó bajo alto vacío para proporcionar un sólido blancuzco (0,88 g,; 95%). P.f.: 205-210°C.

El producto de la etapa 6 se convirtió a las otras amidas (4A-4E) tal como se describe en la etapa 7 usando los ácidos carboxílicos apropiados. os datos físicos para los compuestos 4-4E tienen las siguientes estructuras:

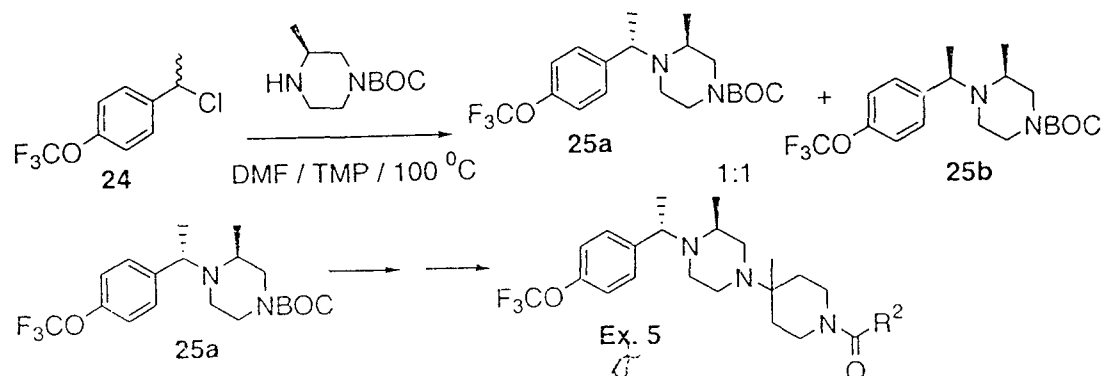


donde R^8 y R^2 son tal como se definen en la tabla:

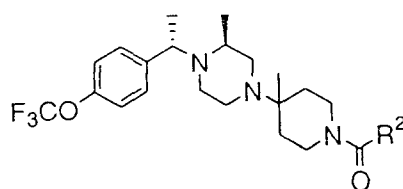
Ej.	R^8	R^2	P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	HRMS (MH^+)
4	CF_3		205-210	509.2295
4A	CF_3		192-195	489.2841
4B	CF_3		203-206	490.2681
4C	CF_3		186-190	488.2902
4D	CF_3		207-210	489.2851
4E	CF_3		152	505
4F	CF_3		--	490.2796

121

Ejemplo 5

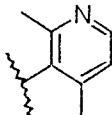
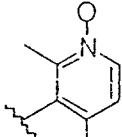
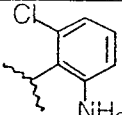
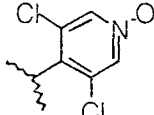
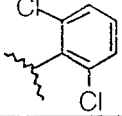
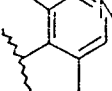
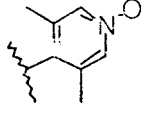
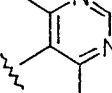
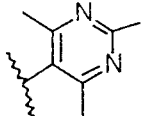


Una solución del cloruro bencílico racémico **24** (1,26 g, 5,62 mmol) que se preparó en forma fresca a partir de correspondiente carbinol, la 2(S)-metilpiperazina (1,12 g, 5,62 mmol) y 2,2,6,6,-tetrametil piperidina (TMP) (1,9 ml, 11,2 mmol) se disolvieron en DMF seco (2 ml) y se calentaron a 100-110°C (temperatura interna) durante 10 horas. El análisis TLC mostró la ausencia de **24** y la formación de dos productos bien separados. La mezcla se diluyó con agua y los orgánicos se extrajeron Et₂O. El extracto se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera y se concentró al vacío para obtener 2 g del producto crudo. La cromatografía evaporativa sobre gel de sílice y la elución primero con 25% de Et₂O-hexano seguido de 25% de EtOAc-hexano proporcionó ~0,5 gramos de **25a** y ~0,5 gramos de **25b** respectivamente (~ 45% de rendimiento combinado). TLC R_f= 0,6 (para **25a**) y 0,4 (para **25b**) en 25% EtOAc-hexanos. Se trató **25a** purificado tal como se describió previamente para obtener los productos finales 5 a 5F que tienen la fórmula.

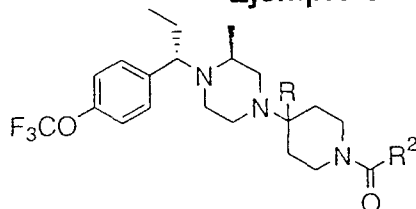


125

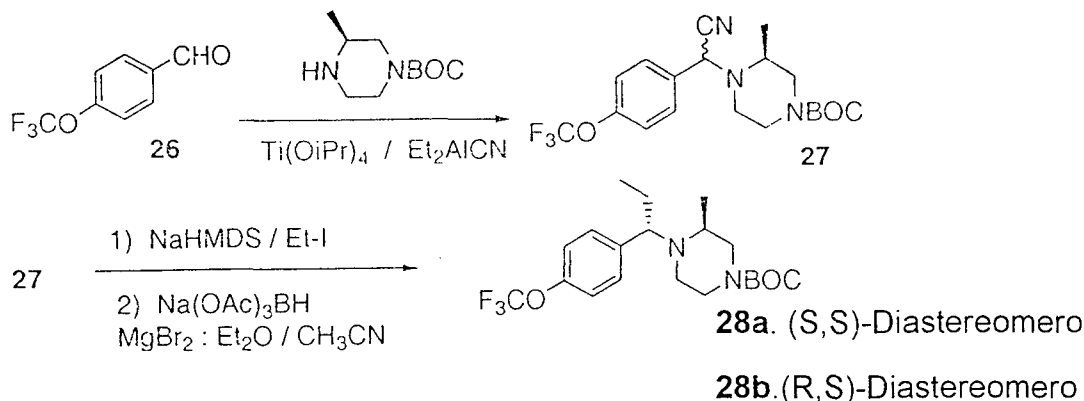
en la cual R² es tal como se ha definido en la tabla:

Ej.	R ²	P.f. (°C)	HRMS
5		208-212	519.2958
5A		198-203	535.2913
5B		233 (sharp)	539.2390
5C		190	575.1800
5D		253	558.1887
5E		202	519.2964
5F		190	535.2901
5G		198-203	--
5H		205-210	--

Ejemplo 6



Etapa 1:



Una mezcla del aldehído **26** (3,9 g, 20,5 mmol), la 2(S)-metil-N-BOC-piperazina (4,1 g, 20,5 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (6,1 mL; 20,5 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se introdujo Et_2AlCN y se agitó durante un día más. La mezcla de reacción se procesó tal como se describió anteriormente para obtener 4,71 gramos (58%) de la ciano amina **27** después de FSGC (TLC $R_f = 0,45/0,5$ para los diastereómeros observados con 25% de Et_2O -hexanos como solvente).

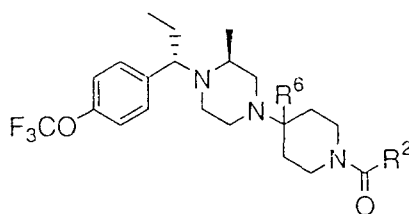
Etapa 2: Hexametildisilazina de sodio (1M; 3,1 ml) se agregó a una solución de **27** (1g; 2,5 mmol) en THF seco enfriado en un baño de hielo seco/acetona. La solución resultante de color amarillo brillante se trató con $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I})$ (7,5 mmol; 0,6 ml). El baño de hielo seco se extrajo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguida de suave calentamiento en un baño de agua caliente (40°C) durante 30 minutos. La TLC indicó dos manchas bien separadas. La elaboración convencional extractiva y la purificación con FSGC

127

proporcionó dos compuestos alquilados (Rendimiento combinado 0,7 g; 70%), TLC $R_f = 0,6$ y $0,4$ (25% EtOAc/hexanos).

Etapa 3: El producto de la etapa 2 se agitó con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2x) y $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1x) en CH_3CN durante un día. La mezcla de reacción se apagó con agua, los orgánicos se extrajeron en EtOAc y se procesaron para obtener 0,8 gramos del producto crudo. FSGC (25% EtOAc-hexanos) dieron ~0,4 gramos de cada diastereómero (rendimiento combinado ~100%) TLC $R_f = 0,55$ (**28a**) y $0,45$ (**28b**) en 25% EtOAc-hexanos.

Etapa 4: Se procesó el compuesto **28a** (S,S-diatereómero) a través de la secuencia usual de 5 etapas para completar la síntesis de los compuestos del Ejemplo 6, 6A y 6B con un grupo ipso-metilo así como también los compuestos 6C y 6D que carecen del grupo ipso-metilo:

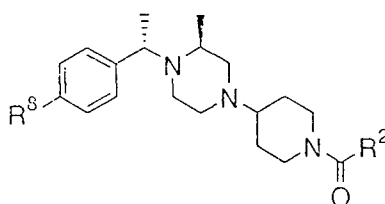


Ej.	R ⁶	R ²	P.f. (°C)	EM (MH ⁺)
6	CH ₃		204	549.5
6A	CH ₃		253	589.4
6B	CH ₃		260	534.4
6C	H		225	520.4
6D	H		215	575.4

128

Ejemplo 7

Las síntesis de los compuestos con un grupo alquilo arilsulfonilo R^8 en la posición para se inició con la correspondiente acetofenona para substituida que se trató tal como en el Ejemplo 4, etapas 1-6 para obtener la sulfona que contenía los compuestos del Ejemplo 7 que tienen la fórmula:

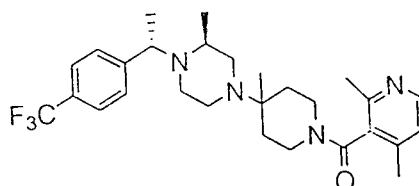


donde R^8 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^8	R^2	P.f. ($^{\circ}$ C)	HRMS (MH $^{+}$)
7	H ₃ CSO ₂ -		220-225	498.2790
7A	H ₃ CSO ₂ -		212-215	519.2197
7B			190 (desc.)	604.2861
7C			178 (desc.)	625.2246
7D			170 (desc.)	605.2799
7E			170 (desc.)	609.2540
7F			200 (desc.)	612.2336
7G			158 (desc.)	644.1735
7H	H ₃ CSO ₂ -		197 (desc.)	514.2847

621

Ejemplo 8



Etapa 1: Una solución del producto del Ejemplo 4, etapa 4 (1,25g; 4,6 mmol), N-BOC-4-piperidinona (0,91g; 4,6 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1,4 ml; 4,6 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se trató luego con Et_2AlCN (5,5 ml; solución 1M en tolueno) y se prosiguió la agitación durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agitó con una solución saturada de NaHCO_3 (10 minutos) y las capas se separaron tanto como fuera posible. La capa orgánica turbia (de la capa acuosa inseparable) se trató con un exceso de celite y se filtró lavando la torta de filtrado con EtOAc. Se separaron las capas del filtrado y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para obtener 2,16 g (98%) de una goma de color ámbar.

Etapa 2: La amina Strecker de la etapa 1 (2,16 g) se disolvió en THF seco, se enfrió en un baño de hielo y se trató con CH_3MgBr (7,5 ml de una solución de 3M en Et_2O). Al cabo de 1 hora, se extrajo el baño de hielo y la mezcla de reacción heterogénea de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se apagó con una solución saturada de NH_4Cl , se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La concentración proporcionó 2,2 g de una goma de color amarillo que se purificó por FSGC, eluyendo el producto principal para extraer las impurezas más polares usando una mezcla de 1:1 de CH_2Cl_2 :EtOAc. El

130

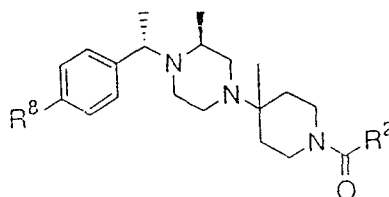
compuesto ipso-metílico se aisló en forma de una goma de color amarillo (1,85 g, 88%). TLC R_f = 0,5 en 1:1 Et₂O: hexanos.

Etapas 3: Se agregó TFA (6 ml) a una solución del producto de la etapa 2 (1,5 g; 3,2 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se apagó con una solución en NaOH 1N a un pH de 9-10 y se procesó mediante extracción en CH₂Cl₂ para obtener 1,2 g del producto crudo. FSGC usando 1:1 de CH₂Cl₂: EtOAc se extrajeron todas las impurezas menos polares y la elución gradiente con 10% CH₃OH en CH₂Cl₂ y finalmente con 10% (ca. 7N-NH₃) CH₃OH en CH₂Cl₂ condujo a la aislación de la piperidina libre en forma de una goma de color amarillo (1,07 g; 90%). TLC R_f = 0,2 en 10% CH₃OH:CH₂Cl₂.

Etapas 4: Una solución del producto de la etapa 3 (1,03 g; 2,8 mmol), ácido 2,4-dimetil nicotínico (0,42 g; 2,8 mmol), DEC (0,8g; 4,2 mmol), HOBT (0,57g; 4,2 mmol) y diisopropil etil amina (1ml, 5,6 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agitaron a 25°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (25ml), se lavó con agua, con una solución de NaHCO₃ al 10% y salmuera, y luego se concentró para obtener 1,6 g del aceite crudo. La FSGC de este material usando elución gradiente con 10% de acetona-CH₂Cl₂ seguido por 2-5% CH₃OH en CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto del título (1,1g; 80%) en forma de una espuma blanca. TLC R_f = 0,45 en 5% CH₃OH-CH₂Cl₂.

La base libre del compuesto del título (1g; 2 mmol) aislada más arriba se disolvió en una mezcla de 1:1 de EtOAc:Et₂O (8 ml) y se agregó una solución fresca de cloruro de hidrógeno en Et₂O (6,1 ml de una solución 1M), formándose, instantáneamente un precipitado blanco. Después de agitar a 25°C durante 1 hora, se extrajeron los volátiles al vacío. El producto se suspendió en Et₂O y se filtró, lavando el filtrado con Et₂O. La sal de HCl del compuesto título así obtenida se secó al vacío (1,1g; p.f. 213-215°C). HRMS (MH⁺) 503.2997.

Las siguientes amidas 8A-8E se prepararon de manera similar a partir del producto de la etapa 3 usando los ácidos apropiados, los compuestos 8F-8H, donde el sustituyente R^8 es un grupo p-metil sulfonilo se prepararon de manera similar.

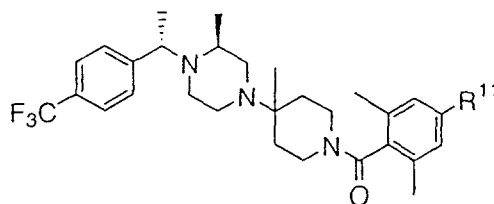


donde R^8 y R^2 son tal como se definen en la tabla:

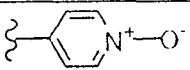
Ej.	R^8	R^2	P.f. ($^{\circ}$ C)	HRMS (MH^+)
8A	CF_3		216	503.3021
8B	CF_3		222-224	504.2850
8C	CF_3		262-263	502.3039
8D	CF_3		216-218	523.2466
8E	CF_3		210-212	519.2970
8F	$-SO_2CH_3$		201-205	512.2955
8G	$-SO_2CH_3$		217-221	533.2355

8H	-SO ₂ CH ₃		216-219	514.2736
8I	-CF ₃		195-198	--
8J	-CF ₃		250-255	528.1791
8K	-CF ₃		223-226	576.1562
8L	-CF ₃		>245	528.2439
8M	-CF ₃		176-181	570.1739
8N	-CF ₃		218-223	708.0040
8O	-CF ₃		215-220	522.2507
8P	-CF ₃		208-212	566.1987
8Q	-CF ₃		190-194	586.1442
8R	-CF ₃		255-257	526.2243

Usando los procedimientos descritos siguiendo la tabla, se prepararon los compuestos 8S-8EE que tienen la estructura



donde R¹¹ es tal como se define en la tabla:

Ej.	R ¹¹	P.f. (°C)	HRMS (MH ⁺)
8S	-OH	210-220 (2 x sal de HCl)	518.2997
8T	-OC(O)NHCH ₂ CH ₃	205-210 (2 x sal de HCl)	589.3374
8U	-OSO ₂ CH ₃	165-171 (2 x sal de HCl)	596.2757
8V		199-204 (2 x sal de HCl)	595.3254
8W	-CHO	88-92	530.2985
8X	-CH=NH-OCH ₃	202-205 (2 x sal de HCl)	559.3260
8Y	-CHF ₂	>245 (desc.) (2 x sal de HCl)	552.3020
8Z	-NH-C(O)-NH-CH ₂ CH ₃	214-219 (2 x sal de HCl)	588.3521
8AA	-NH ₂	92-98	517.3154
8BB	-NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	205-211 (2 x sal de HCl)	609.3078
8CC	-F	212-217 (2 x sal de HCl)	520.2949
8DD	-Cl	235-238 (2 x sal de HCl)	536.2663
8EE	-Br	237-240 (2 x sal de HCl)	580.2141

8S: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (75 mg, 0,16 mmol), EDC (61 mg, 0,32 mmol), HOBT (49 mg, 0,32 mmol), iPr₂NEt (0,16 ml, 0,96 mmol) y ácido 2,6-dimetil-4-hidroxi-benzocico (53 mg, 0,32 mmol) se recogieron en CH₂Cl₂ y se agitaron a 25°C durante 20 horas. La solución se concentró. La purificación a través de TLC (EtOAc, SiO₂) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, p.f. (2 x HCl sal) 210-220°C. HRMS (MH⁺) calcd. para C₂₉H₃₉O₂F₃, 518.2994; Hallado 518.2997.

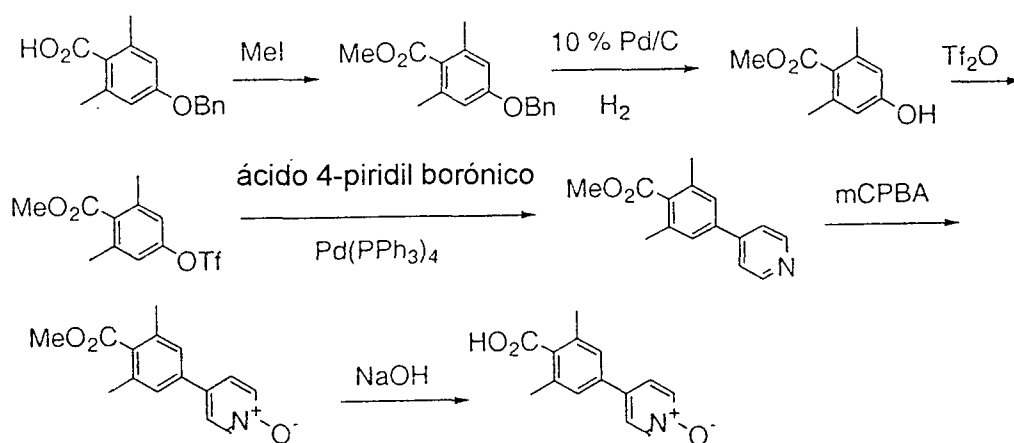
8T: **8S** (100 mg, 0,19 mmol), isocianato de etilo (0,05 ml, 0,58 mmol) y Et₃N (0,13 ml, 0,95 mmol) se recogieron en CH₂Cl₂ y se agitaron a 25°C durante 16 horas. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 1N. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación a través de TLC preparativa (2/1 EtOAc/hexanos, SiO₂) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

1321

8U: 8S (250 mg, 0,48 mmol), anhídrido de metan sulfonilo (250 mg, 1,44 mmol), y NaH (38 mg, 60wt% en aceite) se recogieron en THF y se agitaron a 25°C durante 20 horas. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación a través de TLC preparativa (1/1 EtOAc/hexanos, SiO₂) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (280 mg, 98%).

8V: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (50 mg, 0,1 mmol), EDC (38 mg, 0,2 mmol), HOBT (27mg, 0,2 mmol), iPr₂NEt (0,07 ml, 0,4 mmol) y ácido 2,6-dimetil-4-(N-oxido de 4-piridilo)-benzoico (73 mg, 0,3 mmol) (ver preparación siguiente) se recogieron en CH₂Cl₂ y se agitaron a 25°C durante 19 horas. La solución se concentró. La purificación a través de TLC preparativa (2/1 acetona/hexanos, SiO₂) proporcionó **8V** en forma de un aceite de color amarillo (23 mg, 39%).

Preparación de ácido 2,6-dimetil-4-(N-oxido de 4-piridilo) benzoico



Etapla A: Acido 4-benziloxi-2,6-dimetil benzoico (8,7 g, 34 mmol; Thea, S. et al *Journal of teh American Chemical Society* **1985**, 50, 1967), MeI (3,2 ml, 51 mmol),

y Cs_2CO_3 (17 g, 51 mmol) se agitó en DMF a 25°C durante 17 horas. La solución se filtró y se dividió en Et_2O y agua. La capa acuosa se extrajo con Et_2O . Las capas combinadas de Et_2O se lavaron con H_2O y con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. La purificación a través de cromatografía evaporativa (10/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) dio 8,6 g (94%) del éster metílico en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: El fenol bencilo protegido (8,5 g, 32 mmol) y Pd/C (750 mg, 10% en peso Pd) se recogieron en CH_3OH . La solución se cargó con 50 psi H_2 y se agitó en un aparato Parr a 25°C durante 17 horas. La solución se filtró (Celite). La concentración proporcionó 5,6 g (98%) del fenol en forma de un sólido blanco.

Etapa C: El fenol (3,5 g, 19,4 mmol) y el $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3,76 g, 29,1 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 a 0°C. Se agregó por goteo a la solución a 0°C anhídrido triflico (Tf_2O) (4,2 ml, 25,2 mmol). La solución se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 4,5 horas. La solución fue luego diluida con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración proporcionó el triflato de arilo crudo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (10/1, hexanos/ Et_2O , SiO_2) dio 5,7 g (94%) del triflato en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa D: El triflato (1 g, 3,2 mmol), ácido 4-piridil borónico (1,2 g, 9,6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (370 mg, 0,32 mmol), y Na_2CO_3 (1 g, 9,6 mmol) se recogieron en DME/ H_2 (4/1, 25 ml). La solución se calentó a 90°C (en un baño de aceite) bajo N_2 durante 18 horas. La solución se dividió entre EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (Na_2SO_4). La filtración y la concentración proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (3/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) dio 770 mg (100%) del derivado piridilo en forma de un aceite de color naranja.

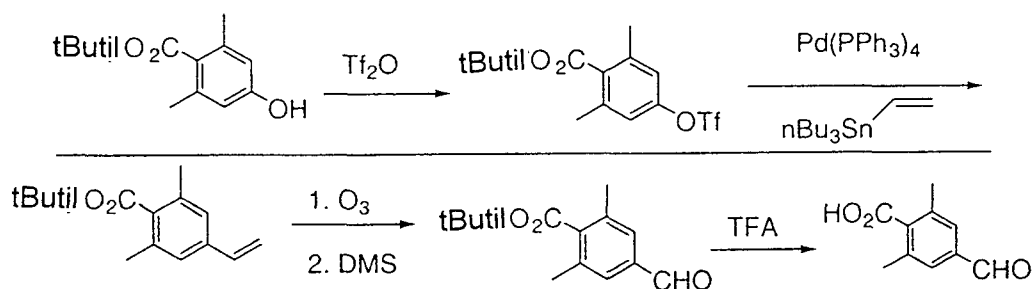
136

Etapa E: El derivado piridilo (390 mg, 1,6 mmol) y mCPBA (550 mg, 3,2 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 . La solución se agitó a 25°C durante 18 horas. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1N. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó 400 mg (97%) del N-óxido en forma de un aceite de color naranja. HRMS (MH^+) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$, 258,1130; Hallado, 258.1131.

Etapa F: Se recogió el éster metílico (400 mg, 1,6 mmol) en 5ml de 3NaOH 3N y 2 ml de EtOH. La solución se calentó a reflujo durante 20 horas. La solución se concentró. El residuo se trató con HCl concentrado. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y salmuera. Después de secar bajo alto vacío se obtuvo el ácido libre (377 mg, 100%) en forma de un sólido de color tostado. P.f. $>225^\circ\text{C}$ (descomposición). HRMS (MH^+) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}$, 244,0974; Hallado, 244,0981.

8W: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (1,34 g, 2,8 mmol), ácido 2,6-dimetil-4-formil benzoico (500 mg, 2,8 mmol) (ver preparación siguiente), EDC (1,1 g, 5,6 mmol), HOBT (760 mg, 5,6 mmol) y iPrNEt (2 ml, 11 mmol) se sometieron a las condiciones de acoplamiento convencionales. La purificación a través de cromatografía evaporativa (2/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) proporcionaron 898 mg (61%) de **8W** en forma de una espuma de color amarillo.

Preparación de ácido 2,6-dimetil-4-formil benzoico



137

Etapa A: Ester ter-butílico de ácido 4-hidroxi-2,6-dimetil-benzoico (6,4 g, 29 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5,6 g, 43 mmol) se recogieron en CH_2Cl_2 y se enfriaron a 0°C . Se agregó lentamente Tf_2O (5,8 ml, 34 mmol) a la solución a 0°C . La solución se agitó a 0°C durante 3 horas. La solución se dividió entre NaHCO_3 saturado y CH_2Cl_2 . Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó un aceite de color castaño. La purificación a través de cromatografía evaporativa (20/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) proporcionó 7,99 g (82%) del triflato en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa B: El triflato (5 g, 15 mmol), LiC (1,25 g, 30 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)$ (340 mg, 0,3 mmol), y vinil tributil estaño (4,5 ml, 16 mmol) se recogieron en THF bajo N_2 . La solución se calentó a 70°C durante 16 horas. La solución se dividió entre EtOAc y KF sat. La mezcla se filtró. La capa orgánica se separó y las capas acuosas se extrajeron con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4). La filtración y concentración proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (20/1 hexanos/ Et_2O , SiO_2) proporcionó 1,96 g (57%) de la olefina en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa C: La olefina (0,6 g, 2,6 mmol) se recogió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1/1). La solución se enfrió a -78°C . Se hizo burbujear ozono a través de la solución hasta que persistió un color azul oscuro. La reacción se apagó con sulfuro de dimetilo. Luego la reacción se concentró para proporcionar el aldehído en forma de un aceite.

Etapa D: Se recogieron el éster ter-butílico (650 mg, 2,8 mmol) y TFA (3 ml) en CH_2Cl_2 y se agitaron a 25°C durante 19 horas. La concentración de la solución proporcionó el ácido en forma de un sólido beige.

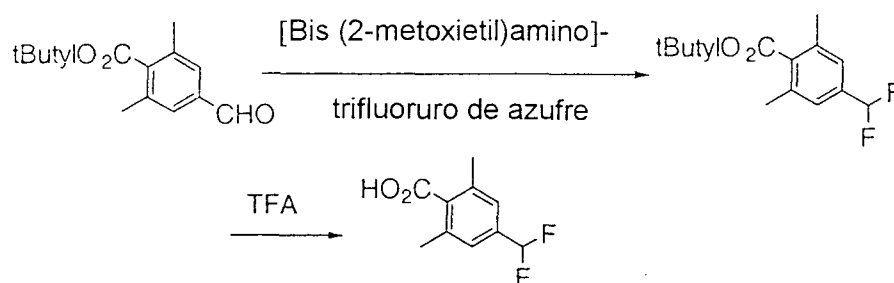
8X: 8W (100 mg, 0,19 mmol), $\text{H}_2\text{NOMe-HCl}$ (28 mg, 0,34 mmol), NaOAc (32 mg, 0,46 mmol) se recogieron en MeOH . La solución se agitó a 25°C durante 17

138

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 . Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó al producto crudo. La purificación a través de TLC preparativa (1/1 hexanos/ EtOAc , SiO_2) proporcionó 85 mg (84%) de **8X**.

8Y: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (75 mg, 0,16 mmol) y ácido 4-difluorometil-2,6-dimetil benzoico (32 mg, 0,16 mmol) se sometieron a condiciones de acoplamiento convencionales ($\text{EDC}/\text{HOBT}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$). La purificación a través de TLC preparativa (2/1 hexanos/ EtOAc , SiO_2) proporcionó 64 mg (73%) de **8Y**.

Preparación de ácido 4-difluorometil-2,6-dimetil benzoico



Etapla A: El aldehído (400 mg, 1,7 mmol), [bis(2-metoxietil)amino]-trisulfuro de azufre (640 mg, 2,9 mmol), y EtOH (0,02 ml, 0,34 mmol) se recogieron en 1,2-dicloroetano y se agitaron a 65°C durante 6 horas y a 25°C durante 19 horas. La solución se apagó con NaHCO_3 saturado. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (NaSO_2). La filtración y concentración proporcionó al producto crudo. La purificación a través de TLC

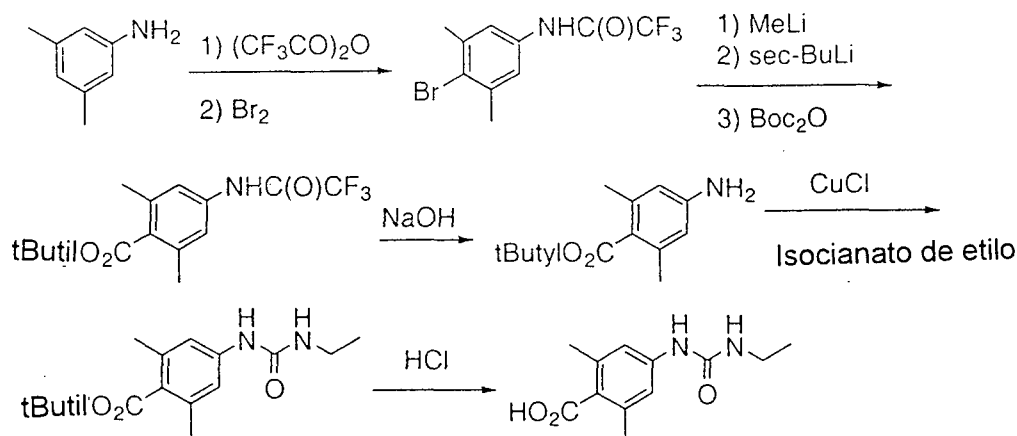
137

preparativa (10/1 hexanos/Et₂O, SiO₂) proporcionó 210 mg (50%) del derivado difluoro.

Etapla B: El éster ter-butílico (210 mg, 0,82 mmol) y HCl (2,1 ml de 4M en dioxano, 8,2 mmol) se recogieron en MeOH. La solución se agitó a 45°C durante 20 horas. La Luego la solución se concentró para obtener el ácido en forma de un sólido blanco.

8Z: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (811 mg, 1,7 mmol) y ácido 4-[(etilamino)carbonilamino]-2,6-dimetil benzoico (400 mg, 1,7 mmol) (ver preparación siguiente) se sometieron a las condiciones de acoplamiento convencionales (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de cromatografía evaporativa (1/1 hexanos/acetona, SiO₂) proporcionó 803 mg (81%) de **8Z** en forma de una espuma.

Preparación de ácido 4-[(etilamino)caronlamino]-2,6-dimetil benzoico



Etapla A: Se recogió 3,5-dimetil anilina (18,5 ml, 149 mmol) en CH₂Cl₂. La solución se enfrió en un baño acuoso. Se agregó lentamente a la solución anhídrido trifluoroacético (29,5 ml, 209 mmol). Después de la adición, la solución se agitó a 25°C durante 15 minutos. Se agregó lentamente bromo (7,3 ml, 142

mmol)a la solución mientras se mantenía el baño de agua a temperatura ambiente. La solución se agitó a 25°C durante 3,5 horas. La solución se apagó con 10% Na₂S₂O₃. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se trataron con carbón activado y se filtraron. La concentración proporcionó un sólido de color naranja. La purificación a través de recristalización (hexanos/Et₂O) proporcionó dos cosechas (34 g total, 77%) del derivado bromado en forma de un sólido blanco.

Etapa B: Se recogió el bromuro de arilo (17 g, 57 mmol) en THF y se enfrió a -78°C bajo N₂. Se agregó lentamente a la solución a -78°C metililitio/LiBr (54 ml de una solución de 1,5 M en Et₂O, 80 mmol). Después de 5 minutos de agitación, se agregó lentamente a la solución de reacción a -78°C sec-BuLi (62 ml de 1,3 M en ciclohexano, 80 mmol). Después de 5 minutos, se agregó a la solución a -78°C dicarbonato de di-t-butilo (22,5 g, 103 mmol) en THF. La solución se calentó a 25°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre agua y CH₂Cl₂. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). La filtración y concentración proporcionó un sólido de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (1/1 a 1/4 hexnos/CH₂Cl₂, SiO₂) proporcionó 13,1 g (72%) del éster ter-butilico en forma de un sólido blancuzco.

Etapa C: La trifluoracetamida (10 g, 31 mmol) y NaOH (2,5 g, 62 mmol) se recogieron en MeOH/H₂O (3/1) y se calentaron a 60°C durante 3 horas. La solución se dividió entre CH₂Cl₂ y agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron (NaSO₄). La filtración y la concentración proporcionó 6,4 g (93%) de la anilina en forma de un sólido de color naranja.

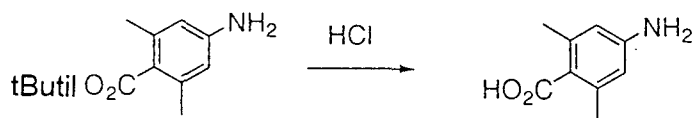
Etapa D: La anilina (1g, 4,5 mmol), isocianato de etilo (0,4 ml, 5 mmol) y CuCl (90mg, 0,9 mmol) se recogieron en DMF a 0°C. La solución se calentó a 25°C y

se agitó ya esta temperatura durante 2 horas. La solución se dividió entre EtOAc y 10% NH₄OH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La filtración y concentración proporcionó un sólido de color amarillo. La purificación a través de cromatografía evaporativa (3/1 a 1/1 hexanos/EtOAc, SiO₂) dio 904 mg (69 %) de la urea en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas E: Se recogió éster ter-butílico (900 mg, 3,1 mmol) y 4 HCl 4 M en dioxano (3 ml) en iPrOH y se calentó a 45°C durante 3,5 horas y a 25°C durante 16,5 horas. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre Et₂O y 1N NaOH. Se extrajo la capa básica acuosa con Et₂O. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl concentrado (pH=1-2). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó 400 mg (55%) del ácido en forma de un sólido blanco.

8AA: La sal de tri-clorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (2 g, 4,3 mmol) y ácido 4-amino-2,6-dimetil benzoico (710 mg, 4,3 mmol) (ver preparación siguiente) se sometieron a las condiciones de acoplamiento convencionales (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de cromatografía evaporativa (2/1 hexanos/acetona, SiO₂) proporcionó 1,16 g (52%) de **8AA** en forma de una espuma de color amarillo.

Preparación de ácido 4-amino-2,6-dimetil benzoico



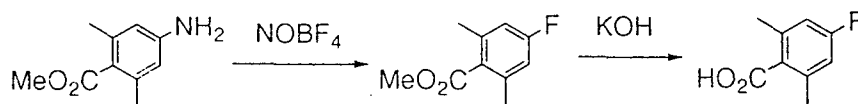
142

El éster ter-butilico (950 mg, 4,3 mmol) y HCl (11 ml, 4 M en dioxano) se recogieron en MeOH y se calentaron a 45°C durante 20 horas. La solución se concentró para obtener en ácido (710 mg) con un rendimiento cuantitativo.

8BB: **8AA** (100 mg, 0,19 mmol) y cloruro de etan sulfonilo (0,02 ml, 0,21 mmol) se recogieron en piridina y se agitaron a 25°C durante 19 horas. La solución se concentró. El residuo se dividió entre NaOH 1N y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y la concentración proporcionó un aceite de color castaño. La purificación a través de TLC preparativo (2/1 hexanos/acetona, SiO₂ proporcionó 100 mg (86%) de **8BB** en forma de un aceite incoloro.

8CC: La sal de tr-iclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (127 mg, 0,27 mmol) y ácido 4-fluoro-2,6-dimetil benzoico (58 mg, 0,35 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de TLC preparativa (2/1 hexanos/acetona, SiO₂) proporcionó **8CC** en forma de un aceite incoloro (87 mg de sal bis-HC, 54 %)

Preparación de ácido 4-fluoro-2,6-dimetil benzoico



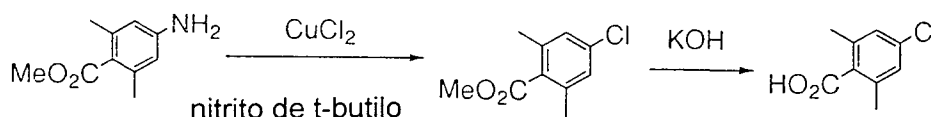
Se calentaron ácido 4-amino-2,6-dimetil benzoico (20 mg, 1,1 mmol) y NOBT, (196 mg, 1,7 mmol) en 1,2-diclorobenceno a 100°C durante 30 minutos. La solución se enfrió y diluyó con MeOH y agua. Se agregaron unos pocos gránulos (2-3) de KOH y la solución se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución se

7/1

concentró. El residuo se dividió entre Et₂O y 1N NaOH. Se extrajo la capa acuosa con Et₂O. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl concentrado (pH= 1-2). Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó 58 mg (31%) del ácido en forma de un sólido de color dorado.

8DD: La sal de triclorhidrato de producto del Ejemplo 8, etapa 3 (150 mg, 0,31 mmol) y ácido 4-cloro-2,6-dimetil benzoico (76 mg, 0,41 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de TLC preparativa (4/1 hexanos/acetona, SiO₂) proporcionó **8DD** en forma de un aceite incoloro.

Preparación de ácido 4-cloro-2,6-dimetil benzoico



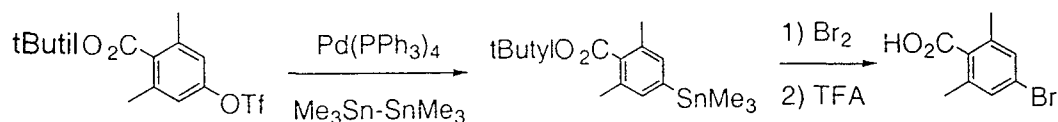
Se recogieron ácido 4-amino-2,6-dimetil benzoico (172 mg, 0,96 mmol) y CuCl₂ (155 mg, 1,15 mmol) en CH₃Cn a 0°C. Se agregó a la solución a 0°C nitrito de ter-butilo (0,17 ml, 1,4 mmol). La solución se calentó a 25°C y luego a 65°C durante 45 minutos. La solución se dividió entre Et₂O y agua. La capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera y se secaron (MgSO₄). La filtración y concentración proporcionó el éster metílico. El éster metílico se hidrolizó tal como se describió más arriba para el derivado flúor

14/1

(KOH). Después de elaboración extractiva, se obtuvo el ácido 4-cloro-2,6dimetil benzoico (158 mg, 89%) en forma de un sólido de color amarillo.

8EE: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (180 mg, 0,38 mmol) y ácido 4-bromo-2,6-dimetil benzoico (95 mg, 0,41 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/*i*Pr₂NEt) La purificación a través de TLC preparativa (4/1 hexanos/acetona SiO₂) proporcionó **8EE** en forma de un aceite incoloro (140 mg sal de bis-HCl, 56%).

Preparación de ácido 4-bromo-2,6-dimetil benzoico

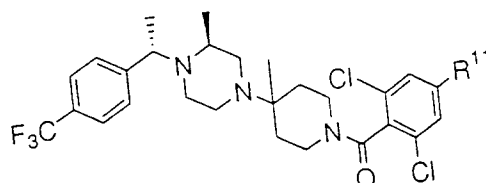


Etapas A: El triflato (500 mg, 1,48 mmol), hexametildiestaño (0,31 mmol, 1,48 mmol), LiCl (377 mg, 8,9 mmol), y Pd (PPh₃)₄ (171 mg, 0,15 mmol) se calentaron en THF (70°C) bajo N₂ durante 21 horas. La solución se dividió entre Et₂O y pH=7 buffer (NH₄OAc). La capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas combinadas de Et₂O se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó el aril estannano crudo en forma de un semisólido de color amarillo.

145

Etapa B: Se recogió el aril estano (0,74 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C. Se agregó bromo (0,7 ml de 1 M Br₂ en CH₂Cl₂) a la solución. La solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 10% de Na₂S₂O₃. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La solución se filtró. Se agregó TFA (2 ml) a la solución y la solución se agitó a 25°C durante 17 horas. La solución se concentró. El residuo se dividió entre Et₂O y NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl concentrado (pH = 1-2). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración proporcionó 100 mg (59%) del ácido en forma de un sólido blanco.

Usando los procedimientos descriptos siguiendo la tabla, se prepararon los compuestos 8FF-8HH que tiene la estructura



donde R¹¹ se define tal como en la tabla:

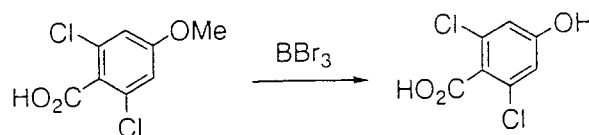
Ej.	R ¹¹	P.f. (°C)	HRMS (MH ⁺)
8FF	-OCH ₃	217-220 (2 x sal de HCl)	572.2048
8GG	-OH	198-204 (2 x sal de HCl)	558.1898
8HH		200-205 (2 x sal de HCl)	635.2172

7/7/1

8FF: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (100 mg, 0,21 mmol) y ácido 2,6-dicloro-4-metoxi-benzoico (140 mg, 0,63 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de TLC preparativa (3/1 hexanos/EtOAc, SiO₂) proporcionó **8FF** en forma de un aceite incoloro (27 mg, 23%).

8GG: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (330 mg, 0,7 mmol) y ácido 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzoico (290 mg, 1,4 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/iPr₂NEt). La purificación a través de TLC preparativa (1/1 hexanos/EtOAc, SiO₂) proporcionó **8GG** en forma de un aceite incoloro (75 mg, 19%).

Preparación de ácido 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzoico



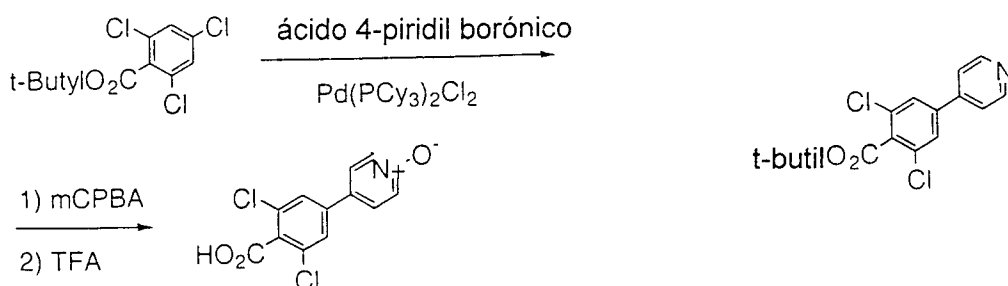
ácido 2,6-dicloro-4-metoxi-benzoico (500 mg, 2,3 mmol) se recogió en CH₂Cl₂ y se enfrió a -78°C. Se agregó a la solución -78°C, BBr₃ (6,9 ml de una solución 1M en CH₂Cl₂). La solución se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La solución se apagó con NaOH 3N. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa acuosa se enfrió (0°C) y se acidificó con HCL concentrado (pH = 1-2). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas

147

orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó el fenol crudo el cual se usó sin purificación adicional.

8HH: La sal de triclorhidrato del producto del Ejemplo 8, etapa 3 (96 mg, 0,2 mmol) y ácido 2,6-dicloro-4-(N-óxido de 4-piridilo)-benzoico (55 mg, 0,2 mmol) (ver preparación siguiente) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general (EDC/HOBT/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$). La purificación a través de TLC preparativa (1/5 hexanos/acetona, SiO_2) dió **8HH** en forma de un aceite incoloro (54 mg, 43%).

Preparación de ácido 2,6-dicloro-4-(N-óxido de 4-piridilo) benzoico

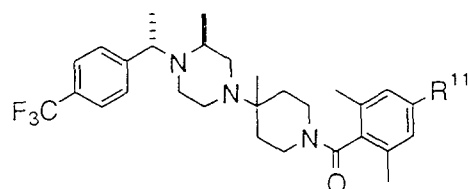


Ester ter-butilico de ácido 2,4,6-tricloro benzoico (500 mg, 1,8 mmol), ácido 4-piridil borónico (270 mg, 2,16 mmol), $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ (130 mg, 0,18 mmol), 7 CsF (540 mg, 3,6 mmol) se recogieron en NMP y se calentaron a 100°C bajo N_2 (16 horas). La solución se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración proporcionó el producto crudo. La purificación a través de TLC preparativa (1/1 de hexanos/EtOAc, SiO_2) proporcionó 68 mg (12%) del éster piridílico. El éster ter-butilico se convirtió al

8/1

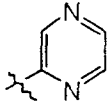
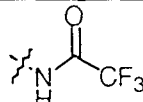
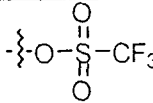
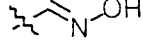
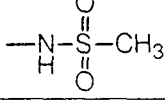
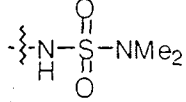
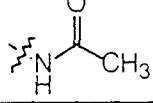
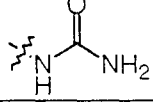
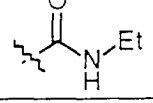
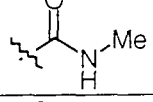
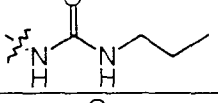
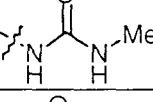
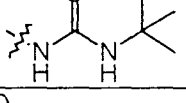
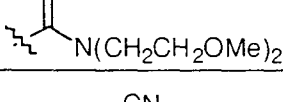
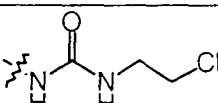
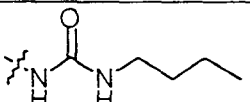
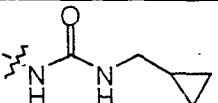
ácido tal como se efectuó previamente para el derivado dimetilo (a.mCPBA /b. TFA).

Usando materiales de partida apropiados y los procedimientos descriptos para los ejemplos 8S a 8HH, se prepararon los compuestos de la estructura siguiente:



donde R¹¹ se define en la tabla

Ej.	R ¹¹	p.f. (°C)	HRMS (MH ⁺) calc.	HRMS (MH ⁺) hallado
8II	-OCH ₃	236-240	532.3151	532.3166
8JJ	-CH ₃	> 260	516.3202	516.3213
8KK		186-190	603.3522	603.3513
8LL		202-208	579.3311	579.3303
8MM		210-216	579.3311	579.3311
8NN		196-203	595.3260	595.3256
8OO		> 230 (dec)	578.3358	578.3368
8PP		135-140	617.3679	617.3671
8QQ		205-215	602.3682	602.3722
8RR	CH ₂ OH	> 235 (dec)	532.3151	532.3124
8SS		206-212	580.3263	580.3258
8TT		198-204	579.3311	579.3315

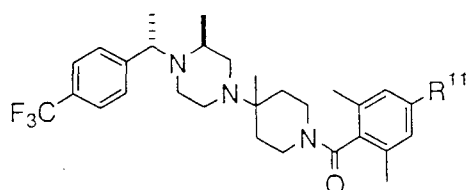
8UU		231-236	580.3263	580.3252
8VV		201-207	613.2977	613.2981
8WW		215-220	650.2487	650.2497
8XX		198-201	545.3103	545.3098
8YY		210-214	595.2930	595.2921
8ZZ	CH.F	> 245	534.3108	534.3117
8AB		202-205	624.3195	624.3204
8AC		208-213	559.3260	559.3263
8AD		215-220	560.3212	560.3220
8AE		215-220	573.3416	573.3424
8AF		215-220	559.3260	559.3257
8AG		205-209	602.3682	602.3672
8AH		186-192	574.3369	574.3378
8AI		200-206	616.3838	616.3844
8AJ		165-173	661.3941	661.3949
8AK	CN	240-250	527.2998	527.2991
8AL		211-215	622.3136	622.3129
8AM		170-174	616.3838	616.3836
8AN		192-196	614.3682	614.3690

6/1

150

Todos los puntos de fusión se efectuaron en las sales de bis clorhidrato (2xHCl) excepto 8PP que se efectuó sobre la base libre.

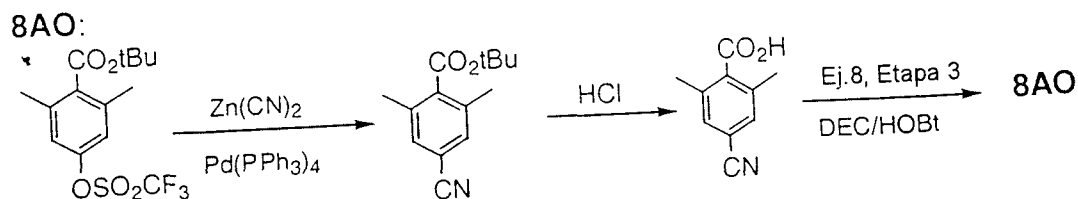
Usando los derivados del intermediario triflato descrito en **8Z** en procedimientos similares a los descritos más arriba y siguiendo la tabla para **8AO-8AQ**, se prepararon los compuestos de la siguiente estructura:



en los cuales R¹¹ es tal como se definió en la tabla

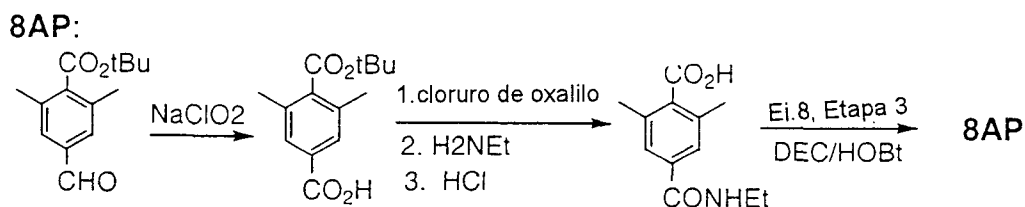
Ejemplo	R ¹¹	p.f. (°C)
8AO	-CN	240-250
8AP	-CONHEt	215-220
8AQ	-N(CH ₃)CONHEt	186-203
8AR	-CONH ₂	200-208
8AS	-CONHCH ₃	215-220
8AT	-CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	165-173
8AU	-CON(Et) ₂	170-180
8AV	-N(CH ₃)CONHCH ₃	198-210
8AW	-NHCH ₃	190-200
8AX	-N(CH ₃)CONH ₂	190-220

151



Etapa 1: El intermediario triflato (ver 8W) (0,4 g), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,2 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,3 g) y DMF (1,5 ml) se calentaron a 80°C durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y con NaHCO_3 acuoso saturado. Se extrajo la capa de EtOAc, se lavó con agua, se secó con salmuera y se evaporó para dar un aceite crudo al cual se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (2.000 μM de placas de sílice; 8:1 hexanos: EtOAc como eluyente), para dar, después de aislación de la banda apropiada, el intermediario ciano (0,2 g) con un rendimiento del 77%.

Etapa 2: Se disolvió el producto de la Etapa 1 (0,2 g) en MeOH (1,5 ml) y se agregó HCl (solución 4M en 1,4-dioxano; 2 ml). La solución resultante se agitó a 50°C durante 3 horas y se evaporó. Este intermediario crudo (0,038 g) y el producto del Ejemplo 8, Etapa 3 (65 mg; forma de triclorhidrato) se trataron de la misma manera que el Ejemplo 8, Etapa 4, usando DMF (2 ml), HOBt (45 mg), DEC (60 mg) y diisopropil etil amina (0,1 ml) para dar después de aislación y purificación la forma de base libre de **8AO**, que se convirtió a su sal de HCl (45 mg) con un rendimiento del 95%.

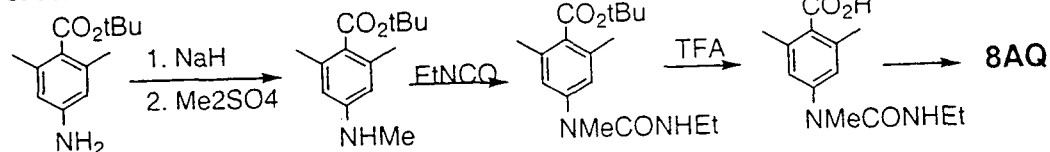


Etapa 1: Acido 2,6-dimetil-4-formil benzoico (1,96 g) (ver 8W) se disolvió en t-butanol (94 ml) y 2-metil-2-butenol (24 ml). Se agregó por goteo una solución de NaClO_2 (6,89 g), NaH_2PO_4 monohidrato (8,17 g) y se agregó agua (45 ml) por goteo a la primera solución. Después de completar la adición se ajustó el pH a 3 y se obtuvieron 2 capas como resultado. La capa orgánica se extrajo y evaporó para dar el ácido intermediario (1,80 g) en forma de un sólido cristalino blanco, que se usó sin purificación.

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (0,62 g), CH_2Cl_2 (5 ml) y DMF (1 gota) se le agregó cloruro de oxalilo (0,31 ml) y la solución resultante se agitó durante 10 minutos, en cuyo tiempo se agregó una segunda porción de cloruro de oxalilo (0,30 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, se agregó tolueno y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se agregaron CH_2Cl_2 (10 ml) y EtNH_2 (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 días y luego se dividió entre salmuera y CH_2Cl_2 . La capa de CH_2Cl_2 se evaporó y se le agregó HCl (4 ml de una solución 4M en 1,4-dioxano). La solución resultante se agitó durante 3 horas y se evaporó para dar un sólido el cual se lavó con Et_2O y se recogió para dar el intermediario amida (0,13 g) con un rendimiento del 24%.

Etapa 3: El producto del Ejemplo 8. Etapa 3 (60 mg; forma de triclorhidrato) y el producto de la etapa 2 (35 mg) se trataron de la misma manera que el Ejemplo 8, Etapa 4 para dar después de la elaboración y purificación, **8AP** en forma de la base libre, la cual se convirtió a la sal de HCl (50 mg) con un rendimiento del 62%.

8AQ:



Etapa 1: A una solución del intermediario amina (2 g) (ver 8Z) se le agregó NaH (0,4 g de una dispersión de aceite al 60%). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos y se agregó Me₂SO₄. Después de calentar a reflujo durante 1,5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. Después de la evaporación, la mezcla de reacción cruda se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 de hexanos:EtOAc, para dar, después de la evaporación de las fracciones apropiadas, el intermediario metilamina (0,8 g) con un rendimiento del 38%.

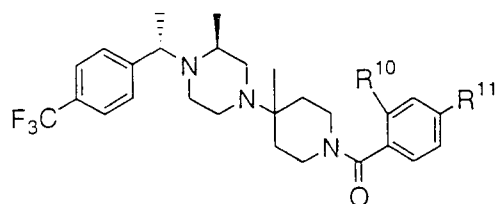
Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (0,12 g), THF (5 ml) y EtNCO (54 mg) se calentaron a reflujo durante 17 horas. Se agregaron EtNCO (54 mg) y 1,4-dioxano (2 ml) y la solución resultante se calentó en un tubo sellado a 65°C durante 17 horas. La solución se enfrió, se evaporó y purificó mediante cromatografía en placa preparativa (gel de sílice; 25% de EtOAc:CH₂Cl₂), para dar el producto deseado (0,1 g) en forma de un sólido cristalino con un rendimiento del 64%.

Etapa 3: El producto de la Etapa 2 (0,1 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo 8, Etapa 3 (p 28) para dar el intermediario deseado (0,08 g) el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa 4: El producto del Ejemplo 8, Etapa 3 (75 mg; forma triclorhidrato) y el producto de la Etapa 3 (0,04 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 8, Etapa 4, para dar después de elaboración y purificación, **8AQ** en forma de la base libre, que se convirtió a la sal de HCl (65 mg) con un rendimiento del 62%.

Usando los procedimientos descritos más arriba y empleando ácidos comercialmente obtenibles se prepararon los compuestos 8AY-8BT de la estructura

154

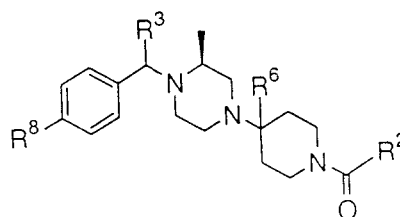


en los que R^{10} y R^{11} son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^{10}	R^{11}	P.f.(° C)
8AY	-CH ₃	H	205-208
8AZ	F	H	250-255
8BA	Cl	H	215-217
8BC	-CH ₃	Br	228-231
8BD	-CH ₃		194-198
8BE	Cl	Cl	240-241
8BF	Cl	F	268-270
8BG	Br	H	210-213
8BH	Cl	Br	213-217
8BI	Br	F	176-181
8BJ	I	H	184-190
8BK	-CF ₃	F	204-209
8BL	F	F	268-270
8BM	Cl	NH ₂	215-220
8BN	H	F	258-260
8BO	H	Br	238-240
8BP	H	Cl	235-240
8BQ	Br	Cl	190-194
8BR	CH ₃ CH ₂ -	H	211-214
8BS	-Si(CH ₃) ₃	H	230-240
8BT	Cl	NO ₂	275-280

551

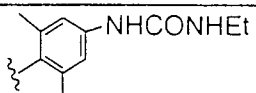
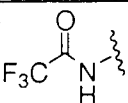
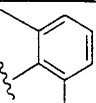
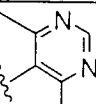
Usando procedimientos similares a los descriptos más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:



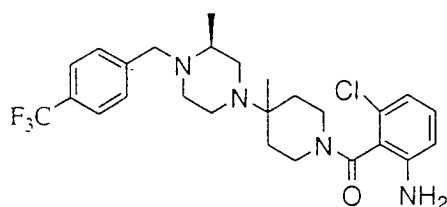
en los cuales R^8 , R^3 , R^6 y R^2 son tal como se han definido en la tabla:

Ej.	R^8	R^3	R^6	R^2	P.f.(° C)
8BU	$-\text{CF}_3$	CH_3	$-\text{CH}_3$		195-220
8BV	$-\text{CF}_3$	CH_3	$-\text{CH}_3$		80-85
8BW	$-\text{CF}_3$	CH_3	$-\text{CH}_3$		212-217
8BX	$-\text{CF}_3$	CH_3	$-\text{CH}_3$		235-238
8BY	$-\text{CF}_3$	CH_3	$-\text{CH}_3$		195-200
8BZ	$-\text{CF}_3$	CH_3	$-\text{CH}_3$		237-240
8CA	$-\text{CF}_3$	CH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		179-181
8CB	$-\text{CF}_3$		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		200-202

951

8CD	-CF ₃		-CH ₂ CH ₃		199-205
8CE			-CH ₃		206-210
8CF	-CF ₃		-CH ₃		235-239

Ejemplo 9



Etapla 1: Una solución de 4-N-BOC-2(S)-metil piperazina (1,5 g; 7,5 mmol), cloruro de 4-metoxi-bencilo (1,1 ml; 8,1 mmol) y diisopropil etil amina (1,5 ml) en CH₃CN seco se calentaron a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron los volátiles al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con agua y salmuera.

La concentración proporcionó el producto crudo el cual se purificó mediante FSGC (10% EtOAc-hexanos) para obtener 2,1 g (88%) del producto en forma de un líquido de color amarillo pálido.

Se agregó TFA (6 ml) a una solución del compuesto anterior (2,1 g; 6,56 mol) en 12 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó a 25°C durante 1,5 horas. La reacción se apagó con NaOH 1N y se ajustó a pH 10. La elaboración extractiva en CH₂Cl₂ proporcionó el producto deseado (1,4 g; 97%) en forma de una goma incolora.

157

Etapa 2: Una mezcla del producto de la etapa 1 (1,4 g; 6,36 mmol); N-BOC-4-piperidinona (1,27 g; 6,4 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1,9 ml; 6,4 mmol) se agitó a 25°C durante 24 horas. Se agregó a la mezcla de reacción una solución 1M de Et_2AlCN en tolueno (7,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día más. La amina de Strecker así formada se elaboró y se aisló (2,7 g; 100 %), tal como se describe en el Ejemplo 8, etapa 2. TLC $R_f = 0,3$ en 25% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$.

La amina Strecker (2,7 g; 6,3 mmol) se disolvió en 15 ml de THF a 0°C y se le agregó CH_3MgBr (3M en Et_2O ; 10,5 ml). Al cabo de 1 hora, se extrajo el baño helado y la reacción se dejó proseguir a temperatura ambiente durante 15 horas. El análisis TLC de la mezcla de reacción heterogénea no mostró ningún cambio del material de partida; la mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas y no se observó ningún cambio en el comportamiento de TLC. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado y los productos orgánicos se extrajeron en CH_2Cl_2 . La FSGC del producto crudo (2,7 g) usando 15% de acetona-hexanos como eluyente proporcionó el compuesto ipso-metilo deseado en forma de una goma incolora (2,3 g; 87%).

Etapa 3: El producto de la etapa 2 (1,7 g; 4,08 mmol), formiato de amonio (1,4 g; 22 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (0,4 g) se mezclaron en 20 ml de CH_3OH y se calentaron a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se extrajeron los volátiles. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución al 10% de NaOH , agua y salmuera.

La concentración al vacío proporcionó 1,1 g (92%) de una goma de color amarillo pálido.

Etapa 4: Una solución del producto de la etapa 3 (0,12 g; 0,4 mmol), bromuro de p-trifluorometilbencilo (0,1 g; 0,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,1 ml) en CH_3CN seco se calentó lentamente (60-70°C) durante 16 horas. La mezcla se enfrió y el producto orgánico se aisló a través de elaboración extractiva en CH_2Cl_2 . FSGC

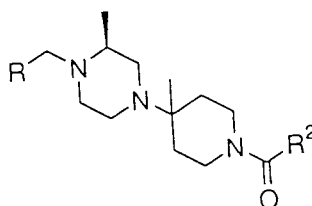
(10-30% Et₂O-CH₂Cl₂; R_f = 0,4) proporcionó el producto principal en forma de una película incolora (0,12 g; 68%).

El tratamiento del producto anterior (en CH₂Cl₂) con TFA (1 ml) durante 1 hora seguido de basificación y elaboración convencional proporcionó el compuesto deseado (0,09 g; 96%) en forma de una película incolora.

Etapa 5: El producto de la etapa 4 (0,045 g; 0,13 mmol) y ácido 6-cloro antranílico (0,022 g; 0,13 mmol) se acoplaron tal como se describió en el Ejemplo 1 y después de elaboración y FSGC (5% CH₃OH en CH₂Cl₂) se aisló el compuesto del título en forma de una película incolora (0,058 g; 90%).

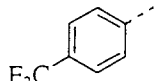
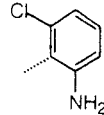
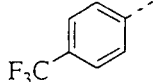
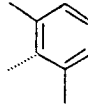
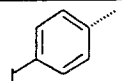
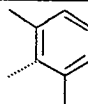
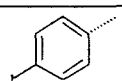
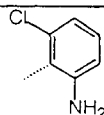
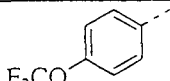
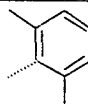
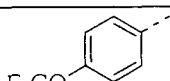
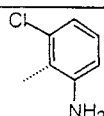
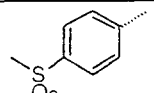
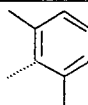
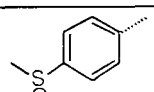
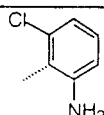
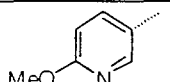
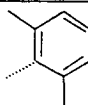
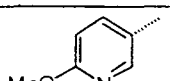
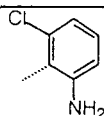
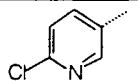
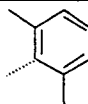
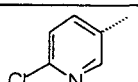
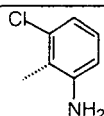
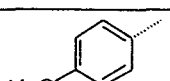
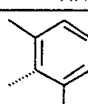
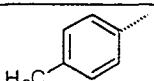
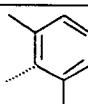
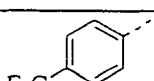
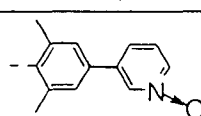
Se preparó la sal de HCl del compuesto del título de la manera usual mediante reacción de la base libre con 1M HCl-Et₂O y se procesó el precipitado para obtener un sólido beige (0,066 g).

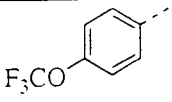
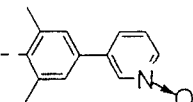
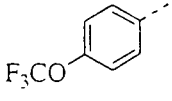
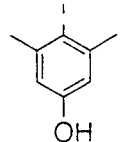
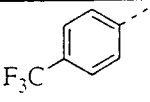
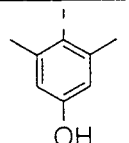
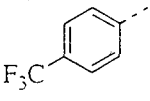
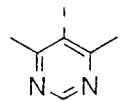
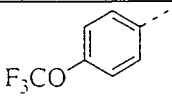
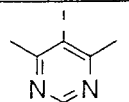
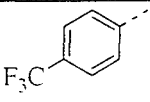
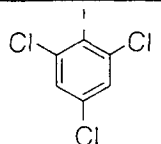
Usando un procedimiento similar, se convirtió el producto de la etapa 3 a otros compuestos, primero mediante alquilación del nitrógeno de piperazina con el haluro apropiado, seguido de desprotección y acoplamiento de la porción piperidinilo con el ácido apropiado para formar las amidas de la estructura general:



en la cual R y R² son tal como se han definido en la tabla:

159

Ej.	R	R ²	P.f. (° C)	HRMS (MH ⁺)
9A			246-249	509.2293
9B			204-208	488.2895
9C			247-249	546.1978
9D			249-251	567.1407
9E			206-209	504.2848
9F			244-247	525.2242
9G			201-204	484.2630
9H			222-226	505.2039
9I			226-229	451.3060
9J			229-232	472.2474
9K			268-271	455.2577
9L			212-216	476.1975
9M			229-232	450.3126
9N			246-251	434.3168
9O			192-205	--

9P			185-196	--
9Q			202-210	--
9R			203-206	--
9S			190-205	--
9T			180-205	--
9U			258-262	--

Usando un procedimiento similar descrito a continuación, se prepararon también los compuestos en los cuales R es 4-etoxinaftilo:

Etapas 1-3: Ver Ejemplo 9.

Etapas 4A: Se trató 4-hidroxinaftaldehído (0,86 g) y K_2CO_3 (1,38 g, 2 equiv.) en CH_3CN (35 ml) con CH_3CH_2I (0,80 ml, 2 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trató con EtOAc, y la mezcla se filtró. El filtrado se dividió con H_2O . El $(MgSO_4)$ EtOAc seco se concentró al vacío para dar un residuo de color castaño anaranjado (0,89 g). Este residuo se colocó sobre placas de capa delgada preparativa (10, 100 μ), y se eluyó con CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (0,82 g).

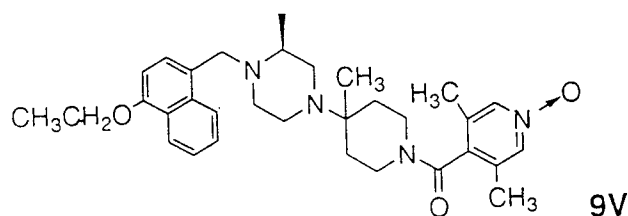
Etapas 4: Bajo argón, los productos de la etapa 3 (0,270 g; 0,95 mmol) y de la etapa 4A (0,571 g; 2,9 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó $Na(OAc)_3BH$ (0,506 g; 3,4 mmol). Después de 19 horas la mezcla de reacción se apagó con NaOH diluido. Se lavó

160

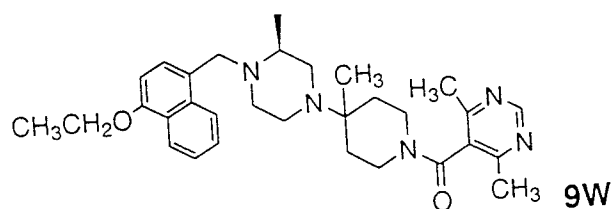
191

la capa acuosa con CH_2Cl_2 (3X). La solución de CH_2Cl_2 combinada se lavó con H_2O (3X) y luego con salmuera. La solución seca (MgSO_4) CH_2Cl_2 se concentró hasta ~ 50 ml. Se agregó Amberlyst 15 (4,5 meq/g:2,4 g; 11,025 mmeq). Después de 19 horas se agregó Amberlyst 15 (2,3 g) adicional. Al cabo de 7 horas, la resina se lavó con CH_2Cl_2 (5X), THF (5X), THF: H_2O (5X), H_2O (5X), CH_3OH (5X) y CH_2Cl_2 (5X). La resina se eluyó con 2M NH_3 en CH_3OH (300 ml) (3X), seguido de concentración al vacío para dar un aceite de color ámbar (0,215 g). El material crudo se colocó sobre placas de capa delgada preparativas (4, 100 μ), y se eluyó con CH_2Cl_2 :2M NH_3OH (9:1) para dar un aceite de color ámbar (0,125 g, 36%).

Etapas 5: Usando el ácido carboxílico apropiado en el procedimiento del Ejemplo 9, etapa 5, se prepararon los siguientes compuestos:



LCMS hallado $\text{M}^+\text{H} = 531$; HPLC* Tiempo de retención 5,52 minutos.

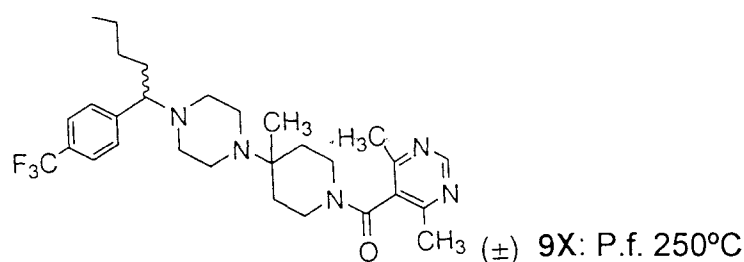


LCMS hallado $\text{M}^+\text{H} = 516$; HPLC* Tiempo de retención 5,66 minutos.

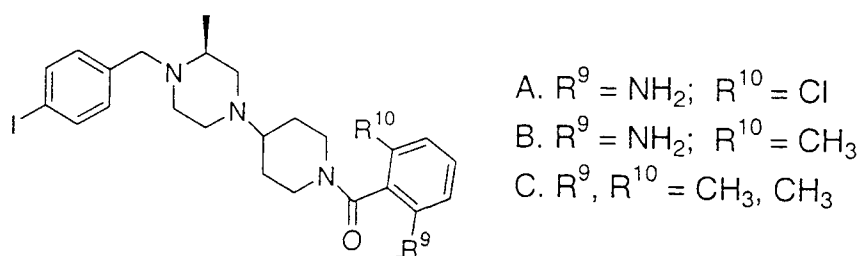
162

*HPLC: VYDAC 218TP5405 columna, gradiente 5-95% B sobre 10 minutos manteniéndolo 2 minutos; Soln A 0,1% THA/H₂O, Soln B 0,1 % TFA/CH₃CN a 245 nm.

Usando un procedimiento similar en el cual la piperazina de partida no tiene el sustituyente metilo, se preparó el compuesto siguiente:



Ejemplo 10



Etapas 1: Una solución de 4-N-BOC-2(S)-metil piperazina (0,4 g; 2 mmol), p-iodobenzaldehído (0,46 g; 2 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,65 g; 3 mmol) en 6 ml de CH₂Cl₂ se calentó bajo suave reflujo durante 14 horas. Los contenidos se enfriaron, se diluyeron con 30 ml de CH₂Cl₂ y se lavaron con una solución NaOH 1N, agua y salmuera para aislar un aceite de color amarillo (0,8 g). FSGC (25% EtOAc-hexano) proporcionó el producto deseado (0,66 g; 79%) en forma de una película incolora. TLC R_f = 0,6 en 25% EtOAc-hexano.

163

El grupo protector BOC se extrajo a partir del producto (0,66 g; 1,58 mmol) mediante tratamiento con TFA (1 ml) en CH_2Cl_2 (2 ml). Siguiendo la elaboración convencional se obtuvo mono-piperazina alquilad (0,5 g; 100%) en forma de una goma incolora.

Etapa 2: Se agregaron $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,63 g; 3 mmol) y dos gotas de AcOH a una solución del producto de la etapa 1 (0,5 g; 1,58 mmol) y N-BOC-piperidinona (0,6 g; 3 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la elaboración usual y FSGC, se obtuvo el producto deseado (0,6 g; 76%) en forma de un aceite incoloro. TLC $R_f = 0,4$ en 25% acetona - CH_2Cl_2 .

Se preparó la piperidina libre (0,38 g; 79%) a partir del compuesto N-BOC protegido (0,6 g; 1,2 mmol) mediante tratamiento con TFA (2 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml).

Compuesto 10A: El acoplamiento del ácido 6-cloro antranílico (0,065 g; 0,38 mmol) con el producto de la etapa 2 (0,127 g; 0,32 mmol) en presencia de DEC (0,092 g; 0,48 mmol), HOBT (0,065 g; 0,48 mmol) y diisopropiletil amina (0,1 ml), seguido de aislación del producto, se llevaron a cabo tal como se describió previamente. Este procedimiento proporcionó el compuesto 10A (0,13 g; 73%) en forma de una película incolora. La TLC $R_f = 0,5/0,45$ para un par de rotómeros en 2% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

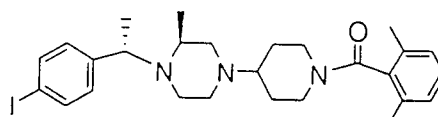
La sal de HCl del compuesto del título se preparó de la manera usual. P.f.: 198-202°C; HRMS (MH^+) = 553,1231.

Compuesto 10B: El acoplamiento del producto de la etapa 2 con ácido 6-metil antranílico proporcionó el compuesto 10B (sal de HCl) con un rendimiento del 73%. P.f.: 202-205°C; HRMS (MH^+) = 53,1774.

Compuesto 10C: Se acopló ácido 2,6-dimetil benzoico al producto de la etapa 2 para obtener la amida 10C (sal de HCl) con un rendimiento del 50%. P.f.: 202-205°C; HRMS (MH^+) = 532,1826.

1171

Ejemplo 11



Etapa 1: Se redujo por goteo (S)-metilbencilamina (27 ml, 0,2 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) en anhídrido trifluoracético enfriado con hielo (40 ml) en CH_2Cl_2 (200 ml) en 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se enfrió en un baño de agua helada, se le agregó yodo (27 g, 0,106 mol) y luego [bis(trifluoracetoxi)yodo]-benceno (25 g, 0,058 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche en la oscuridad se agregó más [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (24 g, 0,056 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día más. La mezcla se diluyó CH_2Cl_2 (500 ml) enfriado con hielo (10% acuoso, 500 ml) y se agitó durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO_3 , se filtró a través de una corta columna de gel de sílice y se lavó con CH_2Cl_2 (500 ml). Después que se evaporó el CH_2Cl_2 se agregó Et_2O (125 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregaron gradualmente hexanos (600 ml) a la solución de Et_2O y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. El precipitado se recogió y lavó con hexanos. Se secó el sólido blanco a temperatura ambiente y se obtuvo el compuesto de yodo (36,5 g, 53% rendimiento, $R_f = 0,7$, EtOAc/hexanos , 1:3).

Etapa 2: El producto de la etapa 1 (11,2 g, 0,033 mol) se disolvió en CH_3OH (200 ml) y se agregó NaOH (15 g, 0,375 mol) en agua (100 ml) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después que se evaporó el CH_3OH , se extrajo la capa acuosa con Et_2O (3x100 ml) y la porción orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para dar la amina libre.

Se disolvió metil-R-lactato (4,08 g, 0,039 mol) en CH_2Cl_2 (40 ml) y la mezcla se agitó y enfrió en acetona- CO_2 a -78°C bajo atmósfera de N_2 . Se agregaron anhídrido trifluormetan sulfónico (10,2 g, 0,036 mmol) y luego 2,6-lutidina (6,27 g, 0,059 mol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a -78°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos. Se agregó más CH_2Cl_2 a la mezcla y la solución se lavó con HCl 2N. La amina recientemente preparada anteriormente se agregó a la solución de triflato seguido de K_2CO_3 (18 g, 0,132 mol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La elaboración extractiva con CH_2Cl_2 seguida de cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó una amina secundaria (8,27 g, rendimiento 75%, $R_f = 0,65$, hexanos/ EtOAc , 3:1) en forma de un jarabe de color amarillo.

Etapa 3: La amina de la etapa 2 (17,3 g, 0,052 mol) se disolvió en dicloroetano (100 ml) y ClCH_2COCl (117,2 g, 82 ml, 1,04 mol). La mezcla se agitó bajo condiciones de reflujo durante 3 horas. Se extrajeron el solvente y el ClCH_2COCl al vacío. El jarabe de color amarillo remanente se disolvió en DMSO (40 ml) a 0°C y se agregaron NaI (5,2 g, 0,035 mol) y NH_4OH (56 ml, 1,04 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla y el precipitado se filtró y lavó con agua. El sólido blanco obtenido se secó al aire para dar dicetopiperazina (14,3 g, 77% de rendimiento, $R_f = 0,56$, hexanos/ EtOAc , 3:1).

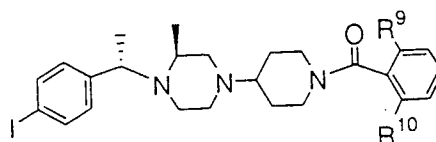
Etapa 4: La dicetopiperazina de la etapa 3 (14,3 g, 0,04 mol) se disolvió en dimetoxi etano (200 ml) y NaBH_4 (15,1 g, 0,4 mol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (34 g, 29,5 ml, 0,4 mol) se agregaron a la solución. La mezcla se agitó bajo condiciones de reflujo durante 3 horas y luego se enfrió a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se

agregaron lentamente a la mezcla CH_3OH (500 ml) y luego HCl concentrado (300 ml). La solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego bajo condiciones de reflujo durante 45 minutos. La mezcla se concentró y se le agregó NaOH hasta que el pH fue de más de 10. La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la piperazina deseada en forma de un jarabe de color amarillo (12,9 g, rendimiento 98%).

Etapa 5: El producto de la etapa 4 (1,9 g, 5,79 mmol), $\text{N-BOC-4-piperidona}$ (5,73g, 28,8 mmol), NaBH(OAc)_3 (6,1 g, 28,8 mmol) y 2M AcOH (5,76 ml, 11,52 mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (150 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. Después de extraer el solvente se agregó NaOH (3N) y la elaboración de extracción con EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó la piperazina-piperidina (2,21 g, rendimiento 75%, $R_f = 0,18$, hexanos/ EtOAc , 1:1) en forma de un jarabe.

Etapa 6: Se disolvió el producto de la etapa 5 (1,9 g, 3,7 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se le agregó TFA (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el solvente y TFA bajo presión reducida, se agregó la solución de NaOH (3N) al jarabe remanente y la elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la piperazina-piperidina libre (1,3 g, rendimiento 85%) en forma de un jarabe de color amarillo. A una solución de la piperazina-piperidina (200 mg, 0,484 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le agregó ácido 2,6-dimetilbenzoico (150 mg, 0,99 mmol), DEC (191 mg, 0,99 mmol) y HOBT (135 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se extrajo el solvente bajo presión reducida. Se agregó solución NaOH (3N) al jarabe remanente y la elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (210 mg, 80% de rendimiento, $R_f = 0,37$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 20:1). HRMS (como el HCl) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{OI}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 546,1981, hallado 546,1965. P.f.; 190°C (desc.).

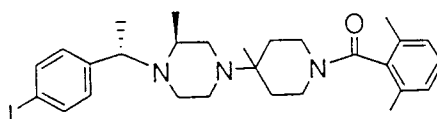
Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula



en la cual R^9 y R^{10} son tal como se han definido en la tabla:

Ejemplo	R^9	R^{10}	P.f.(°C)	HRMS
11A	-CH ₃	-NH ₂	198 (desc.)	547,1928
11B	-Cl	-NH ₂	203 (desc.)	567,1395
11C	-OH	-OH	200 (desc.)	550,1555
11D	-OCH ₃	-OCH ₃	200 (desc.)	578,1860

Ejemplo 12



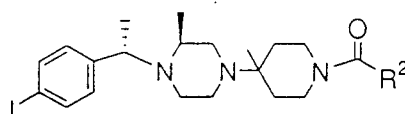
Etapas 1: A la solución del producto del Ejemplo 11, etapa 4 (1,4 g, 4,2 mmol) y 1-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (0,93 g, 4,67 mmol) en CH₂Cl₂ se le agregó Ti(OiPr)₄ (1,19 g, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó 1M Et₂AlCN (5,04 ml, 5,04 mmol), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se va por el solvente. Se agregó NaHCO₃ saturado al residuo y la elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la amina de

891

Strecker en forma de un jarabe de color amarillo. El jarabe se disolvió en THF (40 ml) y se le agregó a la solución CH_3MgBr 3M (7 ml, 21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se enfrió a 0°C y se agregó NH_4Cl saturado y agua. La elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó el producto de piperazina-piperidina (1,78 g, 81% rendimiento, $R_f = 0,52$, hexanos/EtOAc, 2:1).

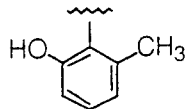
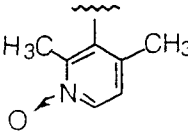
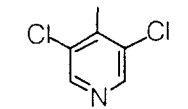
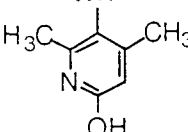
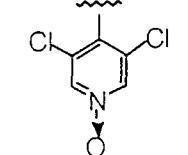
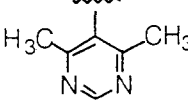
Etapa 2: Se trató el producto de la etapa 1 de la manera descrita en el Ejemplo 11, Etapa 6, para obtener el compuesto del título. P.f. 190°C (desc.); HRMS (como sal de HCl): hallado 560,2145.

Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula

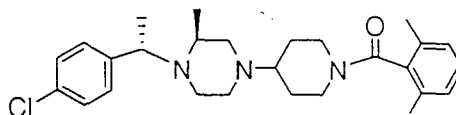


en la que R^2 es tal como se ha definido en la tabla:

Ej.	R^2	P.f. ($^\circ\text{C}$)	HRMS
12A		145 (desc.)	581.1537
12B		150 (desc.)	561.2083
12C		208 (desc.)	561.2096

12D		206 (desc.)	562.1944
12E		190 (desc.)	577.2029
12F		245 (desc.)	601.1006
12G		218 (desc.)	577.2029
12H		195 (desc.)	617.0945
12I		116 (desc.)	562.2048

Ejemplo 13



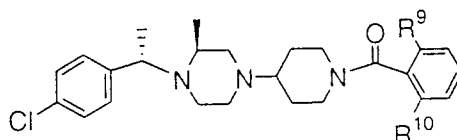
Etapas 1: A una solución del producto N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (250 mg, 0,581 mmol) en DMF (2,5 ml), se agregó CuCl (1 g, 10,1 mmol). La

170

suspensión se agitó bajo N₂ a 110°C durante 24 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agregó NH₄OH y la solución se convirtió gradualmente a un color azul brillante. La elaboración extractiva con EtOAc dio una mezcla de la piperazina cloro-substituida y de su derivado BOC. Después de tratamiento la mezcla con TFA (5 ml) en CH₂Cl₂ (2 ml) durante 2 horas, el solvente se evaporó y se le agregó NaOH (3N). La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la piperazina pura (110 mg, 79%) en forma de un jarabe de color amarillo.

Etapas 2: Se trató el producto de la etapa 1 de una manera similar al Ejemplo 11, etapas 5 y 6, para obtener el compuesto del título. P.f. 180°C (desc.); HRMS (como sal de HCl): hallado 454,2617.

Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula

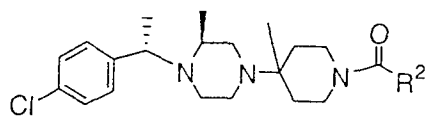


en los que R⁹ y R¹⁰ son tal como se han definido en la tabla:

Ejemplo	R ⁹	R ¹⁰	P.f. (°C)	HRMS
13A	-CH ₃	-NH ₂	200 (desc.)	455,2577
13B	-Cl	-NH ₂	200 (desc.)	475,2023
13C	-Cl	-Cl	187 (desc.)	494,1536

Usando el producto de la etapa 1 en el procedimiento del Ejemplo 12, se prepararon compuestos que tienen la fórmula

171

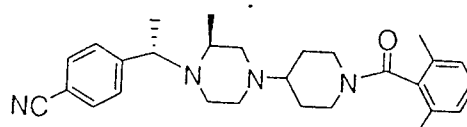


en la que R² es tal como se ha definido en la tabla:

Ej.	R ²	P.f. (°C)	HRMS
13D		197 (desc.)	468.2779
13E		205 (desc.)	489.2184
13F		210 (desc.)	469.2734
13G		195 (desc.)	470.2689
13H		260 (desc.)	509.1634
13I		200 (desc.)	485.2688

172

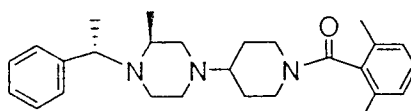
Ejemplo 14



Etapa 1: A una solución del producto N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (5 g, 0,012 mol) en DMF (20 ml), se agregó CuCN (20,8 g, 0,23 mol). La suspensión se agitó bajo N₂ a 110°C durante 22 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente se agregó NH₄OH y la solución se convirtió gradualmente a un color azul brillante. La elaboración extractiva con EtOAc seguido de cromatografía en columna con gel de sílice proporcionó el derivado ciano (2,29 g, 60% rendimiento, R_f = 0,5, hexanos/EtOAc, 4:1) el derivado carboxamida (0,95 g, 23,6% rendimiento, R_f = 0,2, CH₂Cl₂/CH₃OH, 10:1) y el derivado no sustituido (85 mg, 2,4% de rendimiento, R_f = 0,75, hexanos/EtOAc, 2:1).

Etapa 2: El grupo BOC en el compuesto ciano de la etapa 1 fue extraído primero bajo condiciones ácidas y la amina resultante se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas 5 y 6. HRMS (como sal de HCl): hallado 445,4970.

Ejemplo 15



Etapa 1: A una solución del producto N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (1,4 g, 3,26 mmol) y CuCl (1,61 g, 16,3 mmol) en CH₃OH a 0°C se le agregó

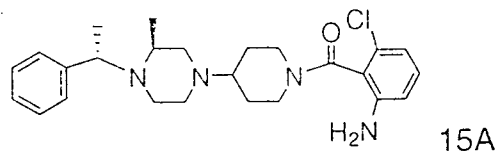
17/

NaBH₄ (3,69 g, 97,6 mmol) lentamente. Se formó un precipitado de color negro. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se extrajo mediante filtración con celite y se extrajo el CH₃OH al vacío. La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó el compuesto deseado (1 g, 100% de rendimiento, R_f = 0,55, hexanos/EtOAc, 5:1) en forma de un jarabe.

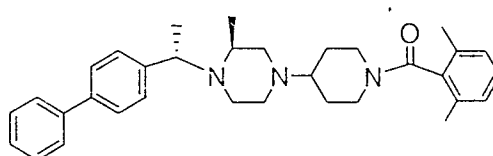
Etapa 2: El grupo BOC del producto de la etapa 1 se extrajo bajo condiciones ácidas y la amina resultante se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas 5 y 6.

P.f. 195°C; HRMS (como sal de HCl): Hallado 420,3016.

Usando un procedimiento similar, se preparó el compuesto siguiente:



HRMS (como sal de HCl): Hallado 441,2426



Ejemplo 16

Etapa 1: A una solución del producto N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (2,5 g, 5,8 mmol) en benceno se le agregaron ácido fenil bórico (1,68 g, 13,8 mmol), 2M Na₂CO₃ (14 ml) y tetrakis (tri-fenil fosfina) paladio (0,67 g, 0,58 mmol). La mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche. La elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó el

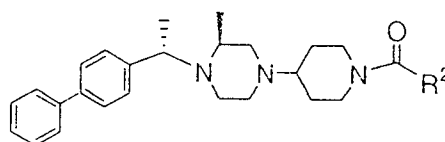
174

derivado fenilo (1,37 g, 62% rendimiento, $R_f = 0,5$, hexano/EtOAc, 5:1) en forma de un jarabe.

Etapa 2: El grupo BOC de la etapa 1 se extrajo bajo condiciones ácidas y la amina resultante se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas 5 y 6.

P.f.: 190°C; HRMS (como sal de HCl): Hallado 496,3319.

Usando un procedimiento similar se prepararon los compuestos de la fórmula

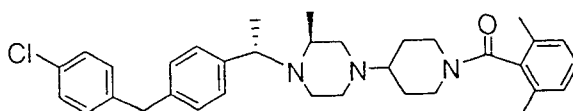


en la que R^2 es tal como se ha definido en la tabla:

Sch	Ej.	R^2	P.f (° C)	HRMS
223254	16A		190 (desc.)	517.2754
223255	16B		65-70*	497.3287
225666	16C		190 (desc.)	498.3225

* base libre

Ejemplo 17



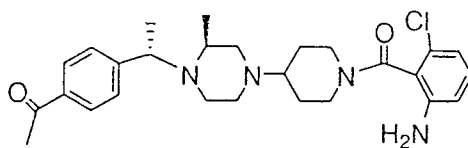
178

Etapa 1: El grupo N-BOC protegido del Ejemplo 11, etapa 4 (800 mg, 1,88 mmol) se disolvió en THF seco y la temperatura se llevó a -78°C bajo N₂. Se agregó butil litio (solución 2,5 M, 0,832 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. La solución fue luego vertida en p-clorobencil aldehído (234 mg, 2,07 mmol) en THF a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C y luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Se agregó NH₄Cl saturado a la mezcla y la elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía en columna con gel de sílice proporcionó el alcohol deseado (30 mg, rendimiento 3,6%, R_f = 0,5, hexanos/EtOAc, 2:1) en forma de un jarabe de color amarillo.

Etapa 2: Una solución del alcohol de la etapa 1 (40 mg, 0,090 mmol), trietilsilano (52 mg, 0,45 mmol) y TFA (5 ml) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitaron bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. Después de extraer CH₂Cl₂, trietilsilano y TFA bajo presión reducida, se agregó una solución NaOH (3N) al jarabe remanente. La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó el derivado clorobencilo (20 mg, rendimiento 68%) en forma de un jarabe de color amarillo..

Etapa 3: El producto de la etapa 2 se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas 5 y 6. P.f. 170°C (desc.); HRMS (como sal de HCl): hallado 544,3101.

Ejemplo 18



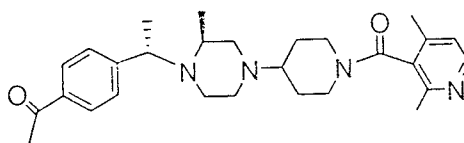
Etapa 1: A una solución del derivado 4-piperidinil N-BOC protegido del compuesto ciano del ejemplo 14, etapa 1 (510 mg, 1,24 mmol) en Et₂O (4 ml) se le agregó CH₃MgBr 3M (4 ml) por goteo. La mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución en un baño de hielo se agregó 12N HCl (4 ml) y la

176

mezcla se agitó en un baño de vapor durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron los gránulos de NaOH sólidos hasta que el pH fue superior a 10. La elaboración extractiva con EtOAc/CH₃OH (3:1) proporcionó la metil cetona deseada (249 mg, rendimiento 61%) en forma de un jarabe.

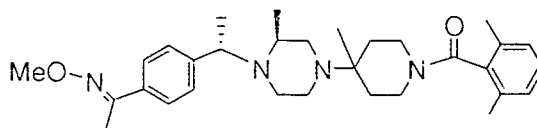
Etapa 2: Se trató el producto de la etapa 1 de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento de péptidos DEC convencionales del Ejemplo 11, etapa 6, para obtener el compuesto del título. P.f. 210°C; HRMS (como sal de HCl): hallado 483,2522.

Usando un procedimiento similar se preparó el compuesto siguiente:



P.f.: 120°C (desc.); HRMS (como sal de HCl): hallado 463,3088

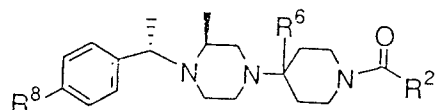
Ejemplo 19



Etapa 1: A una solución del producto del Ejemplo 22 (140 mg, 0,29 mmol) en CH₃OH (10 ml) y EtOH (1 ml) se agregó NH₂OCH₃·HCl (738 mg, 8,84 mmol) y NaOAc (725 mg, 8,84 mmol). La suspensión se agitó a 40°C durante la noche, se evaporaron los solventes y se agregó agua al residuo. La elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice generó el compuesto del título (99 mg, 69% de rendimiento, R_f = 0,38, CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1). HRMS (como el tartrato) calculado para C₃₁H₄₅N₄O₂ (M+H⁺) 505,3543; hallado 505,3542.

7
17

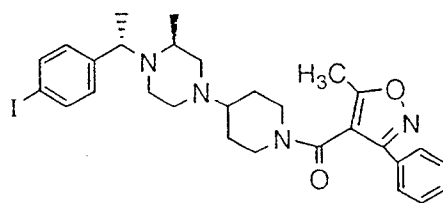
Usando un procedimiento similar se prepararon,



donde R⁸, R⁶ y R² son tal como se definen en la tabla

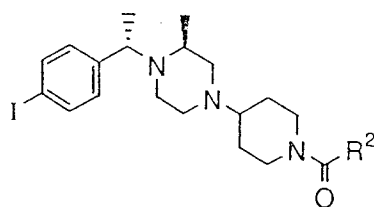
Ej	R ⁸	R ⁶	R ²	p.f. (° C)	HRMS
19A		H		194 (desc.)	512.2785
19B		H		150 (desc.)	492.3344
19C		H		--	506.3494
19D		-CH ₃		180 (desc.)	508.3296
19E		-CH ₃		195 (desc.)	493.3291

Ejemplo 20



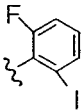
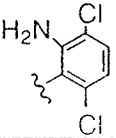
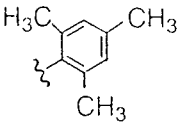
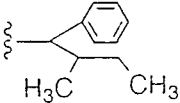
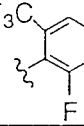
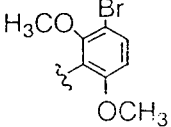
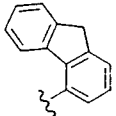
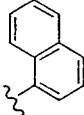
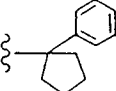
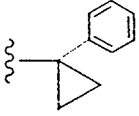
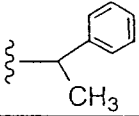
Se disuelve la piperazina-piperidina libre del ejemplo 11, etapa 6 (1,7 g, 3.3 mmol) en CHCl_3 (30ml; = Solución de carga A). Se agragan 250 en ul de la solución de carga A (0,027 mmol) a una suspensión de 0.15 g (~ 0.14 mmol) de carbodiimida unida a la resina (preparada por reacción de la resina Argopore-Cl con 1-(3-dimetil-aminopropil)3-etil carbodiimida en DMF a 100° C en DMF (1.5 ml) en un cartucho SPE de polietileno. A esta mezcla se agragron 75 ul de una solución 1M de ácido 5-metil-3-fenilisoxasol-4-carboxílico en DMF (0,075 mmol), y HOBT (24 ul de una solución 1 M en DMF. Se agita esta mezcla durante 14 horas, se filtra y se agrega 0,1 g de resina Amberlyst-15 (0,47 mmol) al filtrado. Se agitan durante 1 a 2 horas, se filtran y se lava dos veces la resina con cada uno de los siguientes solventes THF, CH_2Cl_2 y CH_3OH , y luego se lava con THF y CH_2Cl_2 . La resina se trata con NH_3 2M en CH_3OH (1 vez durante 30 minutos y una vez durante 5 minutos). Se combinan y concentran los filtrados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. LCMS hallado $\text{MH}^+=599.1$ (calculado MW 598); TLC $R_f=0.74$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (95/5/0.5).

Usando el procedimiento anterior con los ácidos carboxílicos apropiados se obtuvieron los siguientes compuestos



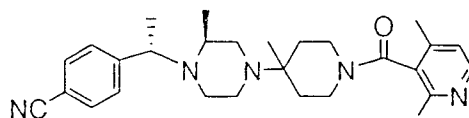
donde R^2 es tal como se define en la tabla:

174

Ej.	R ²	LCMS resultados	TLC R _f valores
20A		MH ⁺ = 600.1 R _t = 6.56 min.	0.92
20B		MH ⁺ = 601.1 R _t = 5.69 min.	0.63
20C		MH ⁺ = 560.1 R _t = 5.77 min.	0.60
20D		MH ⁺ = 588.1 R _t = 6.61 min.	0.66
20E		MH ⁺ = 604.1 R _t = 5.60 min.	0.87
20F		MH ⁺ = 658.2 R _t = 5.69 min.	0.86
20G		MH ⁺ = 606.1 R _t = 6.17 min.	0.43
20H		MH ⁺ = 568.1 R _t = 5.67 min.	0.57
20I		MH ⁺ = 586.1 R _t = 6.02 min.	0.63
20J		MH ⁺ = 558.1 R _t = 5.35 min.	0.33
20K		MH ⁺ = 546.1 R _t = 5.37 min.	0.52

180

Ejemplo 21

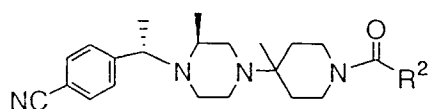


Etapa 1: El grupo BOC en el compuesto 14 etapa 1 fue removido primero bajo condiciones ácidas y la amina resultante (1.59 g, 6.96 mmol), 1-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (1.66g, 8.35 mmol) y $(\text{Ti}(\text{OiPr})_4)$ (2.18 g, 7.66 mmol) en CH_2Cl_2 se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron Et_2AlCN 1M (8.35 ml, 8.35 mmol), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó el solvente. Se agregó NaHCO_3 saturado al residuo y la elaboración extractiva con EtOAc seguida de cromatografía en columna proporcionó la amina Strecker en forma de un jarabe de color amarillo (1,76 g, 58% de rendimiento, $R_f=0.70$, Hhexanos/EtOAc, 2:1).

Etapa2: La amina de la etapa 1 (200 mg, 0,46 mmol) se disolvió en THF anhidro (2 ml) y se agregó por goteo CH_3MgBr 3M (0,76 ml, 2.29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se enfrió a 0°C . Se agregó NH_4Cl saturado (10 ml) y apareció un precipitado. Se agregó agua (40 ml) y el precipitado desapareció. La elaboración de extracción con EtOAc seguida de cromatografía en columna proporcionó el derivado ipso-metílico deseado (169 mg, 86% rendimiento $R_f = 0.53$, Hhexanos/EtOAc, 2:1).

Etapa 3: Se trató el producto de la etapa 2 de la manera descripta en el ejemplo 11, etapa 6 para obtener el compuesto del título. Desc. 198°C ; HRMS (en forma de su sal de HCl); hallado 460.3079.

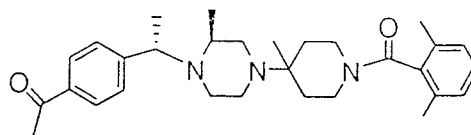
Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula,



en la cual R² es tal como se ha definido en la tabla.

Ej	R ²	p.f. (° C)	HRMS
21A		205 (dec.)	480.2532
21B		65-75* * p.f. para la amina libre	476.3033
21C		250 (dec.)	500.1992
21D		195 (dec.)	461.3019

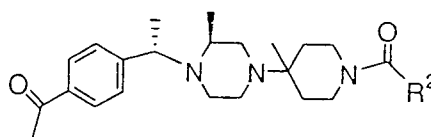
Ejemplo 22



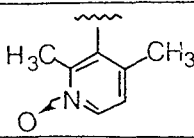
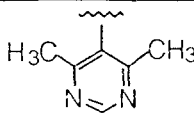
Etapla 1: La amina Strecker del ejemplo 21 etapa 1 (380 mg, 0.87 mmol) se trató con CH₃MgMr (2.9 ml, 8.7 mmol) en Et₂O (5 ml) bajo condiciones de reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió sobre hielo y se le agregó agua por goteo (5 ml). Se agregó HCl 12N (6 ml) y la mezcla se agitó en un baño de vapor durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla sobre hielo se agregó NaOH hasta que el pH de la solución fue superior a 10. La elaboración extractiva con EtOAc proporcionó una amina libre como jarabe (307 ml, 100% de rendimiento).

Etapla 2: El producto de la etapa 1 se convirtió al compuesto del título siguiendo el procedimiento de acoplamiento peptídico descrito en el ejemplo 11, etapa 6 p.f.: 80-85°C; HRMS hallado 476.3271.

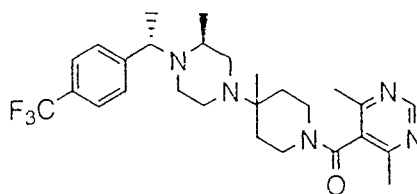
Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula



en la cual R^2 es tal como se ha definido en la tabla.

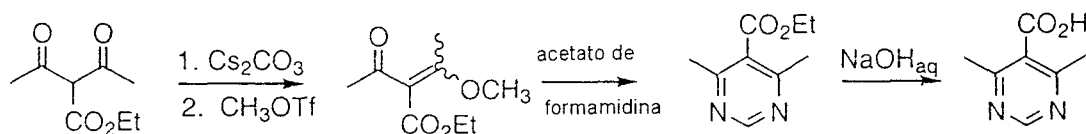
Ej	R ²	p.f. (° C)	HRMS
22A		195 (desc.)	493.3172
22B		200 (desc.)	478.3178

Ejemplo 23



sal de HCl

Etapas 1-3:



Etapas 1: Se mezclaron conjuntamente diasoacetato de etilo (93.4 g), Cs_2CO_3 (185 g) y CH_3CN (550 ml), usando un agitador mecánico de cabeza. Se agregó CH_3CN (50 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C . Se agregó por goteo trifluormetansulfonato de metilo (88,6 g) y después de la adición, se extrajo el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y las sales se lavaron con Et_2O (2 X 50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se agregó Et_2O (300 ml). La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro de lavó con Et_2O (2 X 100 ml), los extractos de Et_2O se combinaron y evaporaron a mitad de volumen. La solución se enfrió en un baño de hielo y se lavó una vez con NaOH 2 N frío (0°C) (pH = 11). La capa de Et_2O se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto deseado en forma de un líquido de color

143

amarillo (64,7 g) con un rendimiento del 65%, que se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa 2: El producto de la etapa 1 (64,2 g), etóxido de sodio en etanol (solución comercial; 21% en peso; 113 g) etanol (587 ml) y acetato de formamidina (36,2 g) se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente. Después de refluja durante 4 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se separó por filtración el precipitado resultante y el etanol se extrajo 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 de CH_2Cl_2 se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar un líquido crudo de color oscuro (50,7 g) el cual se purificó por cromatografía con gel de sílice (980 g; 4:1 hexano:EtOAc como eluyente). Después de la 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: Se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente el producto de la etapa 2 (28,1 g), NaOH (6,72 g), agua (65 ml) y EtOH (130 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se removieron los materiales volátiles 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 (14,3 ml) concentrado con agitación. El precipitado blanco resultante se recogió 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 de Hg) durante 18 horas. El producto deseado (14,9 g) se aisló 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 18.41%; hallado C 55.13%, H 5.44%, N 18.18%.

182

Se aisló una segunda cosecha de producto mediante evaporación del filtrado acuoso (de 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 tal como se describió más arriba para dar el producto (4,68 g) en forma de un sólido color crema que proporciona un rendimiento combinado del 83%.

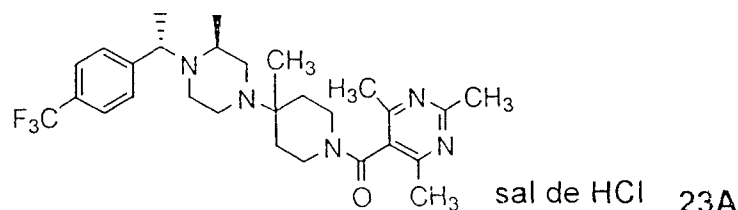
Etapas 4: El producto del ejemplo 4, etapa 6 (forma de triclorhidrato; 5,4 g), DMF (11,3 ml), HOBt (3,07 g), diisopropil etilamina (12,3 ml) y el producto de la etapa 3 (3,45 g) se mezclaron conjuntamente y se le agregó DEC (4,35 g) en porciones durante 15 minutos. La mezcla resultante se calentó a 45° C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con NaOH 2N (25 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 X 25 ml), se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El aceite crudo resultante se purificó por cromatografía con gel de sílice (170 g; 76:19:5 hexanos:Et₃N como eluyente). Después de la evaporación de las fracciones apropiadas, la forma de base libre del compuesto del título (5,21 g) se aisló en forma de una espuma de color claro con un rendimiento del 91%.

Etapas 5: A una solución fría (0° C) de la base libre de la etapa 4 (2,00 g) y EtOAc (20 ml) se le agregó HCl (3,0 ml de una solución 4,0 M en 1,4-dioxano). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (20 ml), se filtró se lavó con Et₂O (2 X 20 ml), se secó al aire con succión durante 10 minutos y luego al vacío (1 mm de Hg) a 90° C durante 5 horas para dar el compuesto del título (2,30 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 97%, p.f.: 159-162° C.

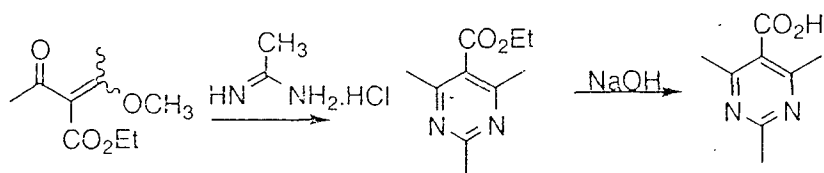
Análisis elemental de C₂₇H₃₆N₅OF₃•2HCl•0.5H₂O: calculado C 55.38%, H

6.71%, N 11.96%, Cl 12.11% hallado C 55.19%, H 6.69%, N 11.75%, Cl 11.45%.

Se prepararon compuestos-derivados de pirimidina adicionales usando procedimientos similares:



Etapas 1-2:

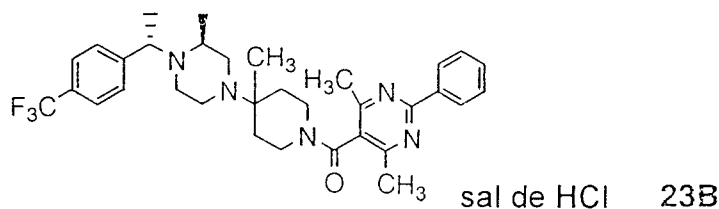


Etapas 1: El producto del ejemplo 23, etapa 1 se trató de la misma manera que en el ejemplo 23, etapa 2, substituyendo clorhidrato de acetamidina (2,03 g) con acetato de formamidina. Las cantidades de los reactivos fueron: producto del ejemplo 23, etapa 1 (4,0 g), etanol (20 ml) y etóxido de sodio en etanol (solución comercial; 21%; 8,03 g). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba, el producto se aisló (1,7 g) en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 41%, que se usó directamente para la etapa siguiente.

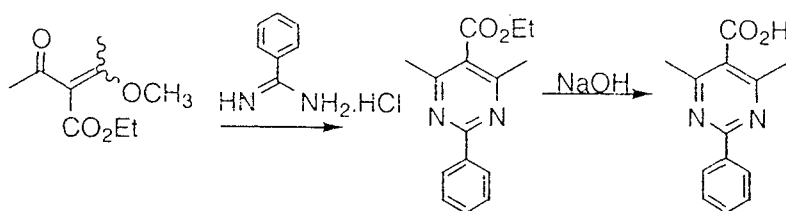
Etapas 2: Se trató el producto de la etapa 1 (1,7 g) de la misma manera que el ejemplo 23, etapa 3, usando etanol (5 ml), agua (5 ml) y NaOH (1.0 g). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba, el producto se aisló (0,12 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 8%, que se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapas 3: El producto del ejemplo 4, etapa 6 (0,05 g), y el producto de la etapa 2 (inmediatamente anterior) (0,028 g) se sometieron a las mismas condiciones de reacción que en el ejemplo 23 etapa 4 usando HOBt (20 mg), DEC (45 mg), diisopropil etilamina (40 mg) y DMF (1,5 ml). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba el producto se convirtió a su sal de

HCl usando el procedimiento indicado para el ejemplo 23 etapa 5 para obtener el compuesto del título (77 mg) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 97% sobre las dos etapas. P.f.: 185-190° C.



Etapas 1-2:



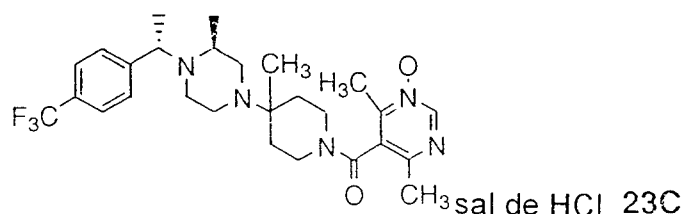
Etapas 1: El producto del ejemplo 23, etapa 1 se trató de la misma manera que el ejemplo 23 etapa 2 sustituyendo el clorhidrato de benzamidina (3,35 g) con acetato de formamidina. Las cantidades de los reactivos fueron: producto de ejemplo 23, etapa 1 (4,0 g), etanol (20 ml) y etóxido de sodio en etanol (solución comercial; 21%; 8,03 g). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba, se aisló el producto (4,5 g) como un líquido con un rendimiento del 82% el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapas 2: Se trató el producto de la etapa 1 (4,5 g) de la misma manera que el ejemplo 23, etapa 3 usando etanol (10 ml), agua (10 ml) y NaOH (2,0 g). Después de la extracción y purificación tal como se describió más arriba, se aisló el producto (3,0 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 77% que se usó directamente para la etapa siguiente.

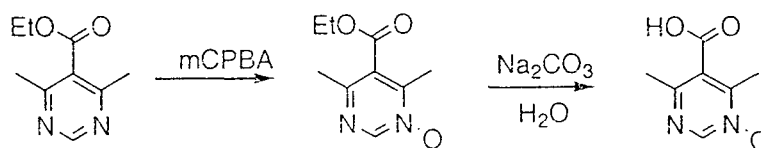
Etapas 3: El producto del ejemplo 4, etapa 6 (75 mg), y el producto de la etapa 2 (inmediatamente anterior) (39 mg) se sometieron a las mismas condiciones de reacción que las del ejemplo 23, etapa 4, usando HOBt (35 mg), DEC (53 mg), diisopropil etilamina (100 mg) y DMF (2 ml). Después de la

197

extracción y purificación tal como se describió anteriormente, el producto se convirtió a su sal de HCl o usando el procedimiento indicado para el ejemplo 23 etapa 5 para obtener el compuesto del título (98 mg) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 96% en las dos etapas. P.f.: 250-253° C.



Etapas 1-2:



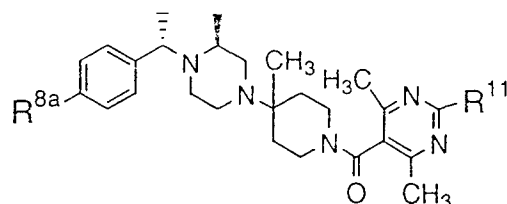
Etapas 1: El producto del ejemplo 23, etapa 2 (528 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 (5,0 ml) y se le agregó ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (600 mg) en tres porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se le agregó CH_2Cl_2 (2 ml) y Mcpba (200 mg). Después de 3 horas la mezcla se vertió en una columna de gel de sílice (40 g) y se eluyó con 1:1 hexanos: Et_2OAc y luego 10:1 de CH_2Cl_2 : CH_3OH . Después de evaporación de las fracciones apropiadas el producto se aisló (512 mg) en forma de un sólido de color blanco ceroso con un rendimiento del 89%, el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapas 2: El producto de la etapa 1 se disolvió en CH_3OH (1,8 ml) y se agregó una solución de 1.0 M Na_2CO_3 (1.5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 36 horas la mezcla resultante se evaporó hasta sequedad se agregó tolueno (2 ml) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El sólido crudo resultante (153 mg) se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: El producto del ejemplo 4, etapa 6 (94 mg) y el producto de la etapa 2 (inmediatamente anterior) (76 mg) se sometieron a las mismas condiciones de reacción que en el ejemplo 23, etapa 4 usando HOBt (92 mg), DEC (130 mg), diisopropil etilamina (0,14 mg) y DMF (0,25 ml). Después de extracción y purificación mediante cromatografía de capa delgada preparativa (placa de sílice de 1000 μ M; eluyente 95:5 EtOAc:Et₃N), se aisló la forma de base libre del compuesto del título (52 mg) en forma de una espuma con un rendimiento del 40%. HRMS: calculado M⁺H⁺:C₂₇H₃₇N₅F₃:520.2899; medido: 520.2908.

Etapa 4: El producto de la etapa 3 (52 mg) se sometió a las condiciones de reacción del ejemplo 23 etapa 5 usando EtOAc (1.0 ml) y una solución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano; 75 μ l) para obtener, después de la elaboración, el compuesto del título (44,5 ml) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 76%. P.f.: descomposición por arriba de los 161° C.

Usando procedimientos similares, se prepararon también los compuestos de la fórmula



donde R^{8a} y R¹¹ son tal como se han definido en la tabla:

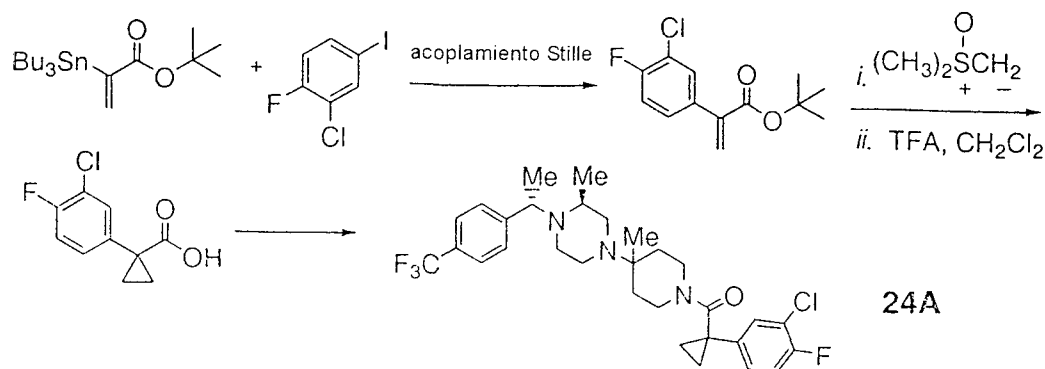
Ej.	R ^{8a}	R ¹¹	p.f. (° C)
23D	-CF ₃	-OH	175-185
23E	-CF ₃	-OCH ₃	169-173
23F	-CF ₃	-NH ₂	200-210
23G	-CF ₃	-NHCONHEt	184-190
23H	-CF ₃	-CF ₃	83-86
23I	-CF ₃		154-159
23J	-CF ₃	-SCH ₃	>176 (desc.)
23K	-OCF ₃	-CH ₃	205-210
23L	-OCF ₃	Ph	239-242
23M	-OCF ₃	-OCH ₃	200-210
23N	-OCF ₃	-OH	185-191

681

Ejemplo 24

Arilciclopropilamidas

Método A:



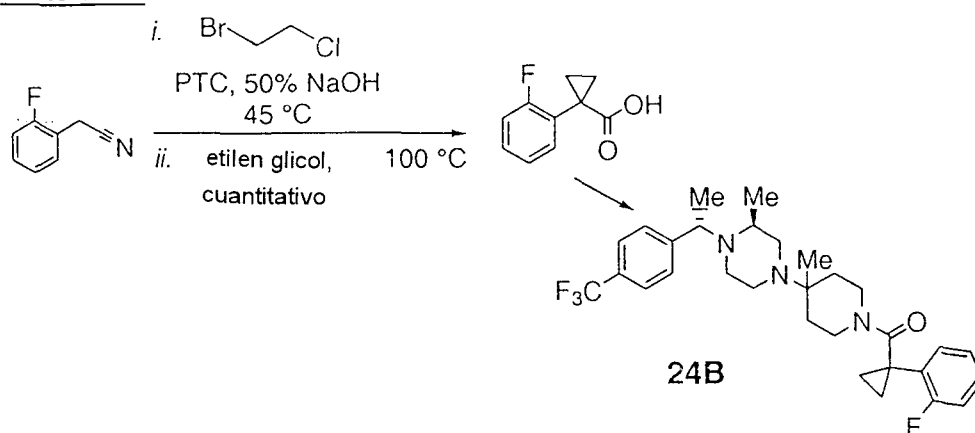
Etapa 1: Al estano (0,39 g, 0,95 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó 2-cloro-4-fluoriodobenceno (0,73 g, 2,86 mmol), CuI (0,19 g, 1,05 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,11 g, 0,095 mmol).

La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 21 horas. La mezcla de reacción se agregó a Et₂O y la solución heterogénea se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del solvente al vacío proporcionó un residuo que fue preabsorbido sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía con gel de sílice (4% EtOAc/hexano) proporcionó el acrilato de arilo (0,19 g, 78%), el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa 2: A yoduro de trimetilsulfoxonio (0,18 g, 0,81 mmol) en DMSO (1,6 ml) se le agregó ter-butóxido de potasio (0,09 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, en cuyo tiempo se agregó el acrilato de arilo (0,19 g, 0,74 mmol) en DMSO (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se le agregó agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). La filtración y evaporación del solvente al vacío proporcionó el éster de arilciclopropilo que se usó directamente

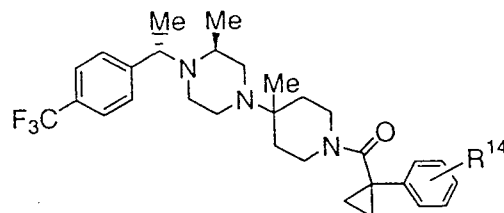
recogiéndolo en CH_2Cl_2 (3 ml) y agregándole TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se concentró al vacío para proporcionar el ácido ciclopropilcarboxílico (0,14 g, 91%-2etapas). Sin purificación adicional se acopló el ácido carboxílico al producto del ejemplo 8 etapa 3 usando el procedimiento del ejemplo 8 etapa 4 para obtener **24A** como la sal de HCl. HRMS (M^+H): hallado 566.2561.

Método B:

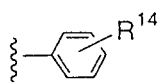


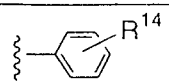
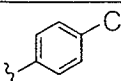
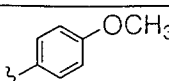
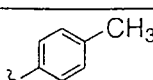
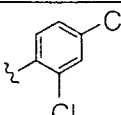
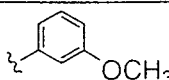
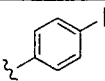
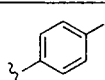
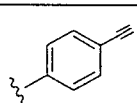
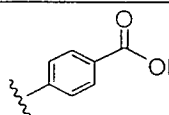
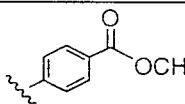
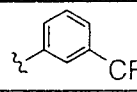
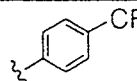
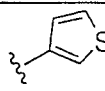
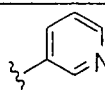
Al 2-fluorfenilacetoniitrilo (0,80 g, 5,92 mmol), cloruro de beciltrietilamonio (0,03 g, 0,12 mmol), y 1-bromo-2-cloroetano (1,70 g, 11,9 mmol) se le agregó 50% de NaOH acuoso (3,5 ml). La reacción se agitó a 45° C durante 21 horas y se le agregó etilen glicol (3 ml). Luego se calentó la reacción a 100° C y se agitó durante 7 horas. Mediante enfriamiento a temperatura ambiente la reacción se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con HCl acuoso 6N. La solución acidificada se extrajo con Et_2O . Los extractos combinados Et_2O se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO_4). La filtración y evaporación del solvente al vacío proporcionó un sólido amarillo pálido (1,06 g, 99%). El ácido arilciclopropílico se acopló al producto del ejemplo 8 etapa 3 usando el procedimiento del ejemplo 8 etapa 4 para obtener **24B** como la sal de HCl. HRMS ($\text{M}+\text{H}$): hallado 532.2949.

Usando procedimientos similares, se prepararon los compuestos de la fórmula

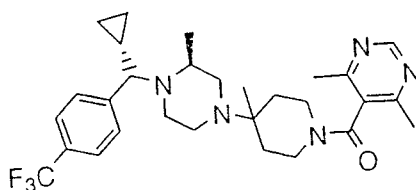


101

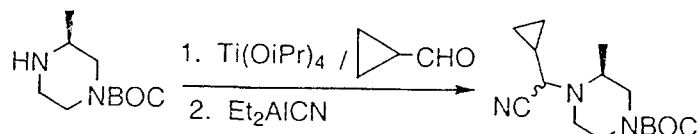
en los cuales  es tal como se define en la tabla:

Ej.		HRMS (M+H)	p.f. (° C)
24C		--	240-245
24D		--	>225
24E		--	172-176
24F		--	225-230
24G		--	>225
24H		544.3151	--
24I		592.2150	--
24J		532.2956	--
24K		539.3003	--
24L		558.2949	--
24M		572.3107	--
24N		582.2910	--
24O		582.2910	--
24P		520.2609	--
24Q		515.2991	

Ejemplo 25

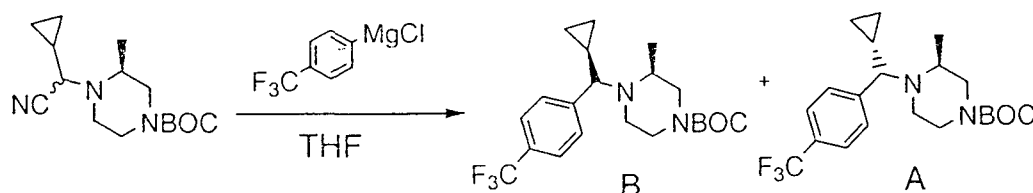


Etapla 1:



Se mezclaron conjuntamente ciclopropilcarboxaldeído (3,4 ml), S-metil N-BOC piperazina (8,28 g), CH_2Cl_2 (82 ml) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (15,80 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 23 horas y luego la solución resultante se enfrió a 0°C y se agregó Et_2AlCN (1,0 M en tolueno; 62,1 ml). La solución se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregó una mezcla de KF (20 g) y Celite (10 g), seguido de una cuidadosa adición de EtOAc (120 ml) y agua (120 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos, se filtró, se lavó con EtOAc (3 X 35 ml) y se extrajo la capa de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar el intermediario deseado (12,0 g) el cual se usó directamente para la etapa siguiente.

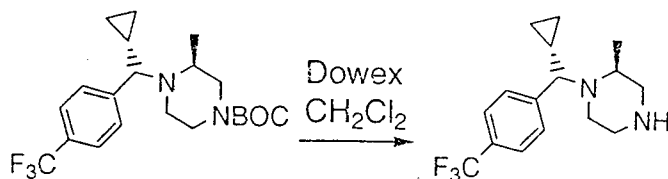
Etapla 2:



A una solución a 0°C de 4-iodobenzotrifluoruro (40 g) y THF (52 ml) se le agregó cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en Et_2O ; 74 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó a una solución a 0°C del producto de la etapa 1 (10,0 g) y THF (26 ml) durante 10 minutos. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se agregó EtOAc (50 ml). Después de agitar durante 10

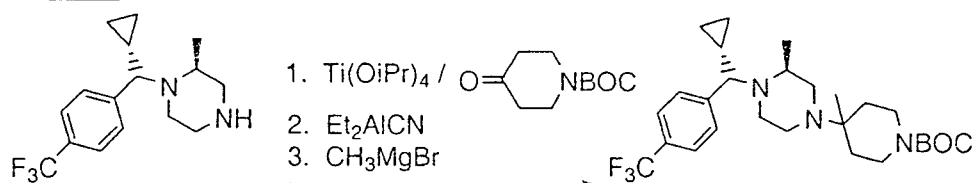
minutos se agregó NaOH 2 N (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos se filtró y las sales se lavaron con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo (28 g) en forma de un aceite dorado que fue cromatografiado sobre gel de sílice (1 kg), eluyendo con hexanos: EtOAc (8:1). Se recogieron dos productos diastereomericos en forma de una única fracción (15,9 g) y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna tal como se describió más arriba para proporcionar el intermediario A (R_f=0,47 en 4:1 hexanos:EtOAc; 5.34 g), para el cual fue contaminado con una impureza no identificada. (También se recogió el segundo diaestereomero B (R_f=0,29 en 4:1 hexanos:EtOAc)).

Etapas 3:



A una solución de A de la etapa 2 (3,96 g) y CH₂Cl₂ (120 ml) se le agregó una resina de intercambio iónico DOWEX 50X2-100 (15 g) y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (2 X 40 ml). La resina se trató con NH₃ 7 N en CH₃OH (30 ml), la resina se separó por filtración y este procedimiento se repitió dos veces. Los extractos de CH₃OH se combinaron y evaporaron. El aceite resultante se trató con tolueno: CH₂Cl₂ (1:1; 15 ml) y se evaporó para dar el intermediario piperazina (0,80 g) en forma de un aceite claro. HRMS: calculado MH⁺:C₁₆H₂₁N₂F₃:299.1735; medido:299.1748.

Etapas 4:



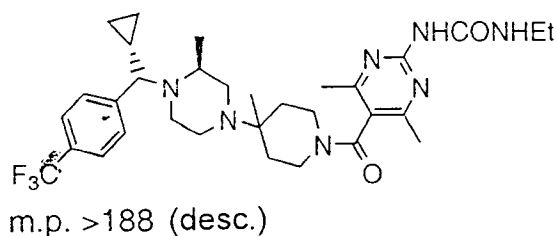
1971

Se trató el producto de la etapa 3 (0,57 g) de la misma manera que el ejemplo 8 etapa 1 usando N-BOC 4-piperidona (0,42 g), CH_2Cl_2 (3,84 ml), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (3,39 ml), Et_2AlCN (2,88 ml) y CH_3MgBr (3,0 M en Et_2O ; 3,2 ml) para obtener el producto deseado (0,78 g) en forma de un aceite claro con un rendimiento del 82%.

Etapa 5: Se trató el producto de la etapa 4 (0,12 g) con $\text{AcOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:1, v:v; 1,4 ml) seguido de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0,14 ml). Después de agitar durante 1 hora se diluyó la solución resultante con CH_2Cl_2 (10 ml), se enfrió a 0°C y se ajustó el pH a 10 con NaOH sólido. Se agregó agua (2 ml) y se extrajo la capa CH_2Cl_2 . Después de extracción adicional (2 X 10 ml) con CH_2Cl_2 se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó para dar la piperidina libre (80 mg) con un rendimiento del 81%.

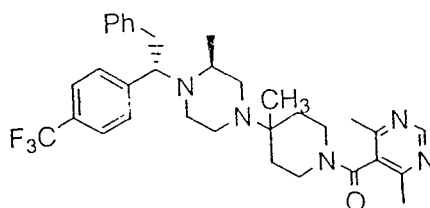
Etapa 6: Se trató el producto de la etapa 5 (57 mg) de la misma manera que en el ejemplo 8 etapa 4 usando DMF (0,30 ml), HOBt (41 mg), DEC (57 mg), diisopropil etilamina (0,08 mg) y ácido 4,6-dimetil-5-pirimidina carboxílico (43 mg); la reacción se agitó a 45°C durante 5 horas. La purificación del aceite crudo se llevó a cabo por cromatografía de placa preparativa (absorbente de sílice; 2000 μM ; 76:19:5 EtOAc:hexanos: Et_3N como eluyente) para dar después de elusión de la banda deseada (1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$) y concentración del solvente, el compuesto del título (70 mg) en forma de un aceite claro con un rendimiento del 93%. Se preparó la sal de HCl tal como se describió para el ejemplo 8 etapa 4 (78 mg) con un rendimiento del 100%. P.f.: $147-149^\circ\text{C}$.

Usando un procedimiento similar se preparó el siguiente compuesto

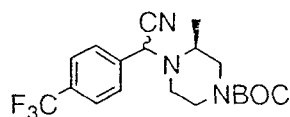


25A

Ejemplo 26

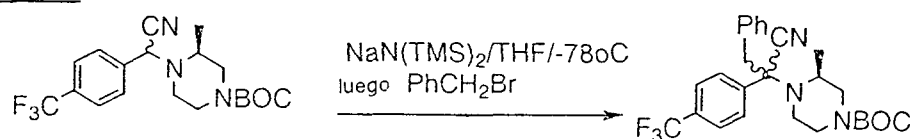


Etapa 1:



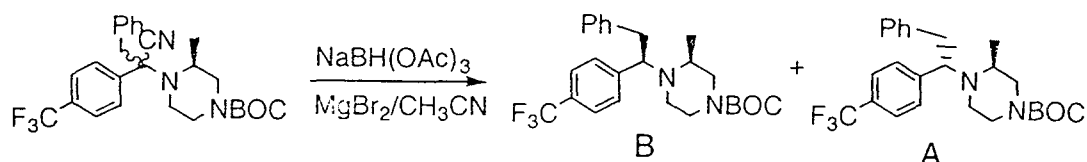
Se preparó el compuesto deseado de una manera similar al ejemplo 25 etapa 1 usando p-trifluorometil benzaldeído (20 g) en lugar de ciclopropil carboxaldeído para dar después de la elaboración una mezcla de diaestereómeros (22,7 g) con un rendimiento del 59%.

Etapa 2:



A una solución a -70°C del producto de la etapa 1 (1,9 g) y THF (15 ml) se le agregó NaHMDS 81,0 M en THF; 7,5 ml) seguido de bromuro de bencilo (2 ml). Se extrajo el baño refrigerante y la solución resultante se agitó durante 5 minutos. Se agregó NH_4OH concentrado (10 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se dividió entre agua y CH_2Cl_2 , los extractos de CH_2Cl_2 se sacaron y evaporaron y el aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; 2:1 hexanos: CH_2Cl_2 ; 10:1 7:1 hexanos: EtOAc como eluyentes) para dar, después de evaporación de las fracciones apropiadas, una mezcla de intermediarios (1,92 g) en forma de una espuma de color amarillo.

Etapa 3:



La mezcla de la etapa 2 (1,91 g), CH_3CN (35 ml), triacetoxi borohidruro de sodio (4,0 g) y eterato de bromuro de magnesio (2,25 g) se mezclaron y agitaron a temperatura ambiente durante 70 horas. Se agregó agua (25 ml) y luego, gradualmente, una solución de Na_2CO_3 (10 g) en agua (50 ml). Después de la extracción con EtOAc (2 X 50 ml), secando y por evaporación de la capa orgánica, se purificó el aceite resultante mediante cromatografía de placa preparativa (placas de sílice de 5 X 2000 mM; 6:1 de hexanos:EtOAc como eluyente). Se extrajo la banda menos polar se trató con 1:1 de metanol: CH_2Cl_2 , se filtró y evaporó para dar el intermediario A (0,84 g) en forma de una espuma blanca. HRMS: calculado: MH^+ : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}_3$:449.2407; medido:4492416.

Etapa 4: Se trató el producto de la etapa 3 (0,81 g) de la misma manera que en el ejemplo 8 etapa 3 usando TFA (5 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) para dar, después de la elaboración, la piperazina libre (0,60 g) en forma de una goma clara. HRMS: calculado: MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{F}_3$:349.1892; medido:349.1894.

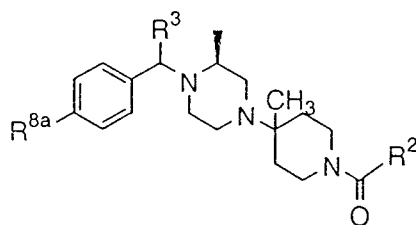
Etapa 5: El producto de la etapa 4 (0,39 g) se trató de la misma manera que en el ejemplo 8 etapa 1 usando N-BOC 4-piperidona (0,25 g), CH_2Cl_2 (8 ml), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,40 mg), Et_2AlCN (2 ml) y CH_3MgBr (3,0 M en Et_2O ; 1,5 ml) para obtener el intermediario piperidinilo de BOC-prottegido deseado (0,44 g) en forma de un aceite claro con un rendimiento del 72%. HRMS: calculado: MH^+ : $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$:546.3307; medido: 546.3315.

Etapa 6: Se trató el producto de la etapa 5 (0,43 g) de la misma manera que en el ejemplo 8 etapa 3 usando TFA (3 ml), CH_2Cl_2 (2 ml) y agua (0,2 ml) para dar después de la elaboración el intermediario piperidinilo libre (0,37 g) en forma de un aceite claro.

Etapa 7: El producto de la etapa 6 (50 mg) se trató de la misma manera

que en el ejemplo 8 etapa 4 usando CH_2Cl_2 (3 ml), HOBt (28 mg), DEC (40 (mg), diisopropiletilamina (42 mg) y ácido 4,6-dimetil-5-pirimidina carboxílico (24 mg); la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 8 etapa 4, se preparó la sal de HCl del compuesto del título (59 ml) con un rendimiento del 91% (del producto de la etapa 5). P.f.: 187-196° C. HRMS: calculado: MH^+ : $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ON}_5\text{F}_3$:580.3263; medido:580.3263.

Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula

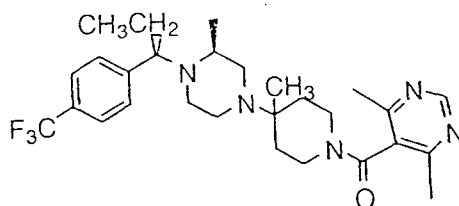


donde R^{8a} , R^3 y R^2 son tal como se han definido en la tabla.

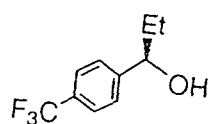
Ej.	R^{8a}	R^3	R^2	p.f. (° C)
26B	-CF ₃			86-92
26C	-CF ₃			83-90
26D	-CF ₃			195-205
26E	-CF ₃			118-125
26F	-OCF ₃			175-185
26G	-OCF ₃			180-190
26H	-OCF ₃			220-230

26I	-OCF ₃			195-210
26J	-OCF ₃			190-200
26K	-OCF ₃			180-205
26L	-OCF ₃			230-240
26M	-OCF ₃			60-65
26N	-OCF ₃			65-68
26O	-OCF ₃			60-62
26P	-CF ₃			256-258
26Q	-CF ₃			254-256 (desc.)
26R	-CF ₃			249-250 (desc.)

Ejemplo 27



Etapas 1:



199

4'-trifluormetil)propiofenona (2,02 g, 0,01 mol) y (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1M en THF) (2,0 ml, 0,002 mol) en THF (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se le agregó por goteo a la mezcla un complejo de borano-sulfuro de metilo (2M en THF) (3 ml, 0,006 mol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0° C y se le agregó lentamente CH₃OH hasta que no aparecieron burbujas. Los solventes se extrajeron bajo presión reducida y se agregó a la mezcla la solución de HCl (1N). La elaboración extractiva de EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó el alcohol (1,47 g) con un rendimiento del 72%.

Etapa 2: Una solución del producto de la etapa 1 (4,32 g, 0,021 mol) y Et₃N (5,9 ml, 0,042 mol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se le agregó por goteo CH₃SO₂Cl (2,13 ml, 0,028 mol). La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora y luego se extrajo el baño de hielo. Se agregó agua a la mezcla y la elaboración extractiva de CH₂Cl₂ proporcionó el mesilato (5,99 g) con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 3: El producto de la etapa 2 (5,93 g, 0,021 mol) y 1-ter-butoxi-carbonil-3S-metil piperazina (4,2 g, 0,021 mol) se disolvieron en CH₃CN anhidro (20 ml) y se agregó a la solución K₂CO₃ secado al horno (4,35 g, 0,032 mol). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 2 días y luego se diluyó con agua. La elaboración extractiva de EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó el producto deseado (3,16 g) con un rendimiento del 39%.

Etapa 4: Se agregó TFA (10 ml) a una solución del producto de

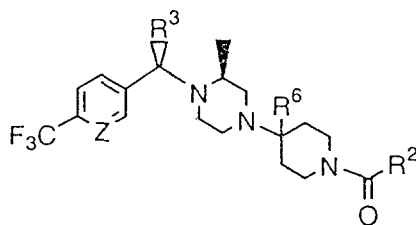
la etapa 3 (1,15 g, 2,59 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregó NaOH (3N) al residuo y la elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la amina deseada con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 5: El producto de la etapa 4 y 1-*ter*-butoxi-carbonil-4-piperidona (0,94 g, 4,74 mmol) se trataron con $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, Et_2AlCN y CH_3MgBr de una manera similar a la descrita en el ejemplo 8 etapa 1 para obtener el producto deseado (1,09 g) con un rendimiento del 87% (a partir de la amina de la etapa 4).

Etapa 6: Se agregó TFA (4 ml) a una solución del producto de la etapa 5 (0,76 mg, 1,57 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarla bajo presión reducida. Se agregó NaOH al residuo y la elaboración extractiva con EtOAc proporcionó la amina deseada con un rendimiento cuantitativo.

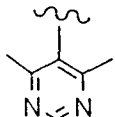
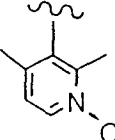
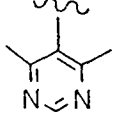
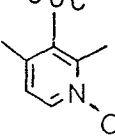
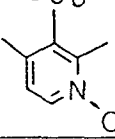
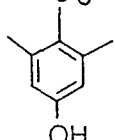
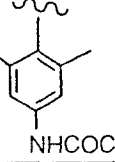
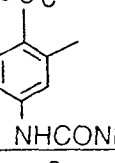
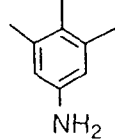
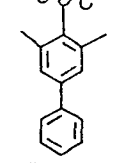
Etapa 7: Se acoplaron la amina de la etapa 6 y ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico (0,36 g, 2,35 mmol), tal como se describió en el ejemplo 8, etapa 4 para obtener el compuesto del título (0,58 g) con un rendimiento del 72%. P.f.: 160; HRMS (MH^+) hallado: 518.3123.

Usando un procedimiento similar se prepararon los compuestos de la fórmula

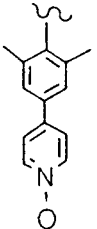
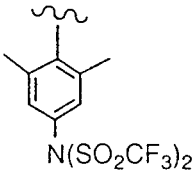
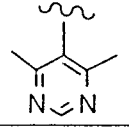
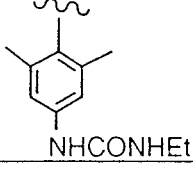
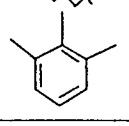
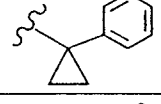
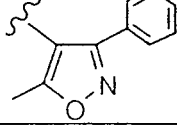
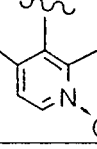


en la cual Z, R^3 , R^6 y R^2 son tal como se han definido en la tabla siguiente:

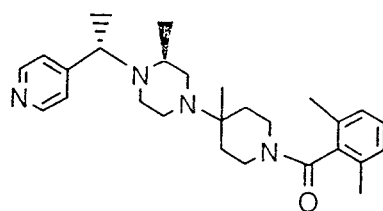
201

Ej.	Z	R ³	R ⁶	R ²	Desc. (° C)	HRMS
27A	N	Me	H		185	491.2744
27B	N	Me	H		190	506.2729
27C	N	Me	Me		190	505.2898
27D	N	Me	Me		200	520.2902
27E	CH	Et	Me		197	533.3097
27F	CH	Et	Me		215	532.3147
27G	CH	Et	Me		230	627.3145
27H	CH	Et	Me		210	602.3678
27I	CH	Et	Me		215	531.3305
27J	CH	Et	Me		215	593.3470

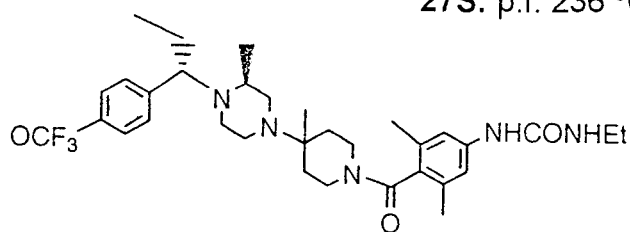
272

27K	CH	Et	Me		195	609.3424
27L	CH	Et	Me		170	745.2308
27M	N	n-Pr	Me		204	533.3207
27N	N	n-Pr	Me		210	617.3798
27O	N	n-Pr	Me		202	531.3304
27P	N	n-Pr	Me		165	543.3311
27Q	N	n-Pr	Me		225	584.3205
27R	N	n-Pr	Me		195	548.3217

Usando procedimientos similares se prepararon también los siguientes compuestos:



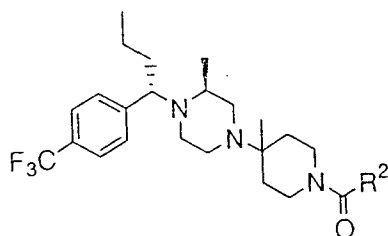
27S: p.f. 236 °C



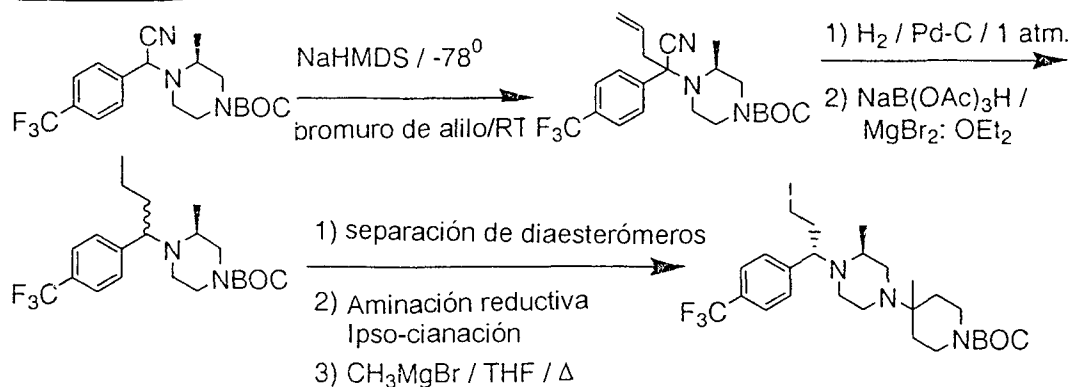
27T: p.f. 213 °C

107

Ejemplo 28



Etapas 1-4:



Etapas 1: Se preparó la ciano amina a partir de p-trifluorometil belzaildeído y 2(S)-metil-4-(ter-butoxicarboxil)piperazina exactamente tal como se describió en el ejemplo, 6 etapa 1.

Etapas 2: Una solución de la ciano amina 2 (2,5 g; 6,53 mmol) en 30 ml de THF seco se colocó bajo un manto de N_2 y se enfrió a $-78^\circ C$. Esta solución se trató con una solución de hexa-metil disilazida de sodio en THF (1M; 26 ml) seguido después de 5 minutos de bromuro de alilo sólo (6 ml). Después de remoción del baño y después de dejar calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente ($\sim 1h$), cambió de una solución de color amarillo a una solución de color castaño rojizo oscuro. La reacción se apagó con una solución de NH_4Cl saturada y el producto se extrajo con EtOAc, se lavó con agua salmuera y se secó. La concentración al vacío proporcionó un semi sólido de color marrón. La FSGC de este material usando 25% de Et_2O en hexano como eluyente proporcionó 2,5 gramos (92%) del producto deseado en forma de una goma de color ámbar (TLC $R_f = 0,65, 0,6$ para dos puntos superpuestos).

Etapa 3: Una solución del producto de la etapa 2 (2,4 g) en CH_3OH se trató con 10% de Pd/C (0,2 g) y se colocó bajo un balón de gas H_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se extrajo el catalizador a través de filtración mediante celite. La concentración del filtrado proporcionó una goma de color ámbar. El α -propil nitrilo obtenido más arriba fue disuelto en CH_3CN (12 ml). Se agregaron eterato de bromuro de magnesio (2,1 g; 8,14 mmol) y borohidruro de triacetoxi de sodio (3,44 g; 16,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con agua y se basificó con NaHCO_3 saturado. Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc y se procesaron para obtener aproximadamente 2 g del material crudo. FSGC (10-25% EtOAc en hexano) sirvió para aislar dos productos diaesterómicos (1,7 g en total; 79% para las dos etapas):

(S,S)-diaesterómero (A): TLC R_f = 0.6 (25% Et_2O -hexano). 0,9 g de una goma incolora.

(R,S)-diaesterómero (B): TLC R_f = 0.5 (25% Et_2O -hexano). 0,8 g de una goma incolora.

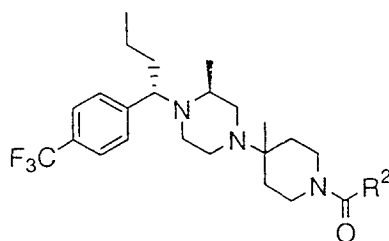
Etapa 4: La remoción del grupo protector del grupo BOC- a partir del intermediario A se llevó a cabo mediante un tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 . La piperazina libre aislada (0,68 g; 2,3 mmol), N-(ter-butoxicarbonil)-piperidinona (0,45 g; 2,3 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,7 mL; 2,5 mmol) se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante la noche. Se introdujo Et_2AlCN (1M en tolueno; 2,7 ml) en la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó durante un día. La reacción se diluyó con EtOAc y se apagó con agua. Se agregó Celite para ayudar en la filtración de las sales de titanio y aluminio. El filtrado bifásico se lavó con agua, salmuera y se secó. La concentración al vacío proporciona 1,1 g de una goma de color amarillo (TLC R_f = 0,55 en 25% EtOAc-hexano).

El compuesto ipso-ciano resultante se disolvió en THF seco (8 ml) y se

165

trató con una solución de CH_3MgBr (3M en Et_2O ; 6 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El frasco de reacción se colocó en un baño de agua fría y se apagó cuidadosamente con una solución de NH_4Cl saturada. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La concentración hasta un producto crudo que se purificó mediante FSGC rápido (10-25% de EtOAc en hexano) proporcionó el compuesto de BOC-piperidinilo en forma de una goma de color amarillo pálido (1,1 g; 100%). TLC $R_f = 0,6$ en 25% EtOAc -hexano.

Etapla 5: El grupo protector BOC en el nitrógeno piperidina del producto de la etapa 4 se extrajo mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 . La basificación con NaOH 1 M y el procesamiento en CH_2Cl_2 proporcionó la piperidina no protegida con un rendimiento del 90 %. Este intermediario se acopló (EDCA, HOBt) a ácidos aril y heteroaril carboxílicos para obtener las amidas ejemplificadas en la tabla siguiente:

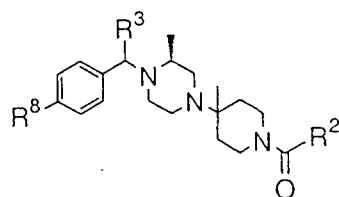


donde R^2 es tal como se ha definido en la tabla:

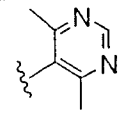
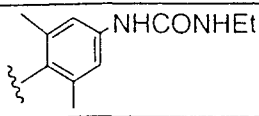
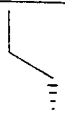
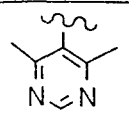
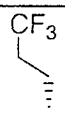
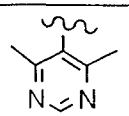
206

Ej.	R ²	p.f. (°C)	HRMS (MH ⁺)
28A		249	Calculado: 532.3263 Hallado: 532.3263
28B		59	Calculado: 547.3260 Hallado: 547.3278
28C		246	Calculado: 530.3358 Hallado: 530.3372
28D		239	Calculado: 542.3358 Hallado: 542.3361
28E		258	Calculado: 583.3260 Hallado: 583.3272
28F		102	Calculado: 623.3573 Hallado: 623.3572
28G		216	Calculado: 545.3467 Hallado: 545.3459
28H		217	Calculado: 546.3307 Hallado: 546.3309
28I		223	Calculado: 616.3838 Hallado: 616.3848

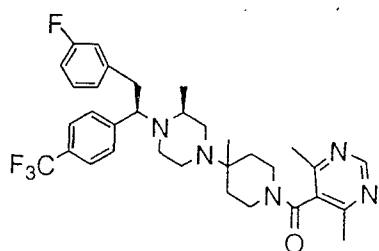
Usando procedimientos similares se prepararon los siguientes compuestos:



donde R⁸, R³ y R² son tal como se han definido en la tabla:

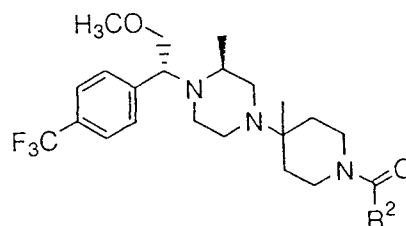
Ej.	R ⁸	R ³	R ²	p.f. (°C)
28J	-CF ₃			195-220
28K	-CF ₃			105-115
28L	CH ₃ CONH-			177-180
28M	-CF ₃			224-232

Usando bromuro o cloruro de 3-fluor bencilo en lugar del bromuro de bencilo en el procedimiento del ejemplo 28 etapas 1-4 (procesamiento del isómero B en la etapa 3), y luego usando el proceso del ejemplo 1 etapa 5 seguido del proceso del ejemplo 26 etapas 6-7, se preparó el compuesto siguiente (sal de HCl):

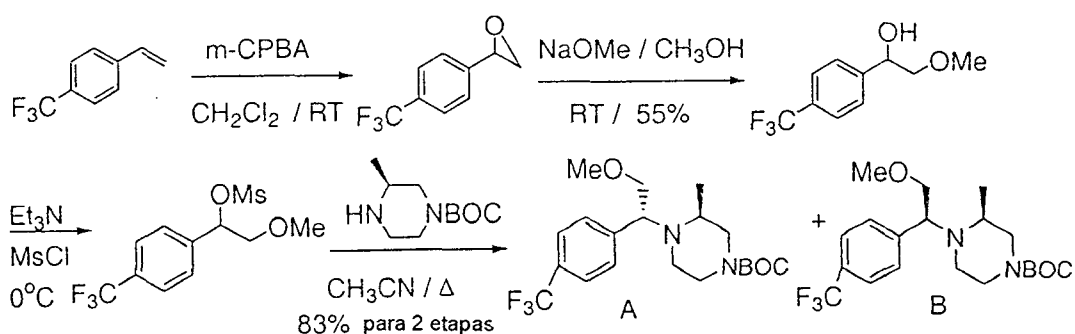


28N: p.f.: 185-193° C

Ejemplo 29



Etapas 1-3:



Etapa 1: Se agregó m-CPBA sólido a una solución de p-trifluorometil estireno (3 g; 17,4 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregaron aproximadamente 20 ml de una solución saturada de NaCO_3 y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con 20 ml de CH_2Cl_2 y el producto orgánico se extrajo en la capa de CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se procesó para obtener el producto crudo. La FSGC dio 3 g (90%) del epoxido deseado en forma de un aceite incoloro. TLC $R_f = 0.8$ (25% EtOAc en hexano).

Etapa 2: NaOCH_3 recientemente preparado (0,6 g; 10,6 mmol) se agregó a una solución del producto de la etapa 1 (2 g; 10,6 mmol) en 20 ml de CH_3OH anhidro. Después de agitar a temperatura ambiente durante un día se extrajo el CH_3OH al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera. La concentración seguida FSGC proporcionó 1,3 g (55%) del carbinol en forma de un aceite incoloro ($R_f = 0,3$ 50% Et_2O en hexano).

Etapa 3: El carbinol de la etapa 2 (1,3 g; 5,9 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 y se enfrió en un baño de hielo. El tratamiento secuencial con Et_3N (1,7 ml; 12 mmol) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,6 ml; 7,7 mmol) y la agitación durante 30 minutos formaron el mesilato. El producto se extrajo mediante elaboración convencional (rendimiento = 100%) .

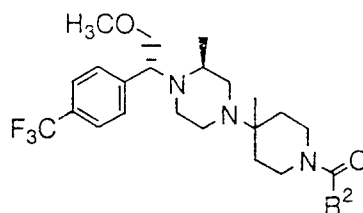
El mesilato (1,76 g; 5,9 mmol) y 2 (S)-metil-4-(ter-butoxicarbonil)piperazina (2,4 g; 12 mmol) se disolvieron en 5 ml de CH_3CN y se calentaron a reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice. La elución con 25%, y luego con 50% de Et_2O en hexano sirvió para aislar los productos diaesteroméricos A y B (rendimiento total = 86%).

A: $R_f = 0,5$ (50% de Et_2O en hexano). Goma de color amarillo pálido (0,9 g; 42%).

B: $R_f = 0,4$ (50% de Et_2O en hexano). Goma de color amarillo pálido (1,13 g; 44%)

Etapa 4: La aminación reductiva de la piperazina libre derivada de **A** (0,9 g; 2,2 mmol) con N-BOC-piperidin-4-ona con la instalación del grupo ipso-metilo se llevó a cabo tal como se describió en el Ejemplo 1, etapa 4 para obtener el compuesto piperidinilo BOC-prottegido (0,87 g; 92%). $R_1 = 0,3$ (50% EtOAc en hexano).

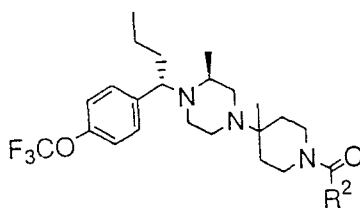
Etapa 5: El grupo protector BOC se extrajo del nitrógeno de piperidina a través de TFA y el compuesto resultante se acopló con ácidos usando el método EDCI/HOBt descrito en el Ejemplo 8, etapa 4, para obtener los compuestos que se muestran en la tabla siguiente:



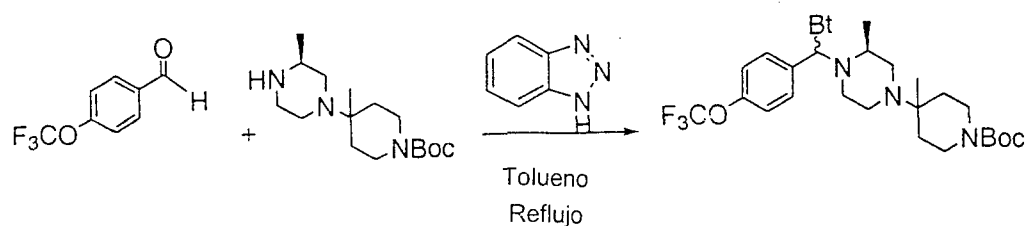
en la cual R^2 es tal como se muestra en la tabla:

Ej.	R^2	P.f. (° C)	HRMS (MH ⁺)
29A		163	Calculado: 534.3056 Hallado: 548.3092
29B		208	Calculado: 548.3100 Hallado: 548.3092
29C		101	Calculado: 549.3053 Hallado: 549.3057
29D		192	Calculado: 618.3631 Hallado: 618.3638

Ejemplo 30

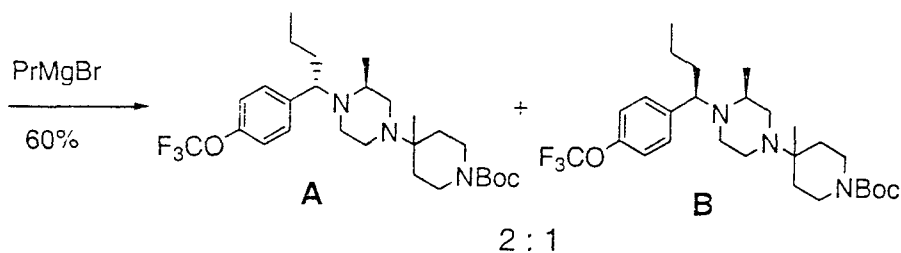


Etapa 1:



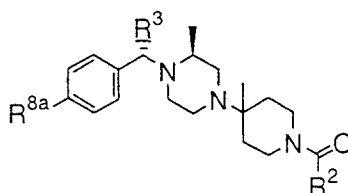
Una solución de p-trifluormetoxi benzaldehído (0,48 ml, 3,36 mmol), la piperidino-piperazina (1,00 g, 3,36 mmol) y benzotriazol (0,48 g, 4,00 mmol) en tolueno seco se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se extrajo al vacío. Después de la verificación mediante RMN de la formación del producto, el producto se usó sin purificación adicional para la etapa siguiente.

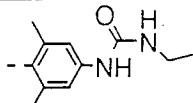
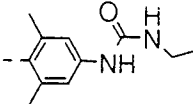
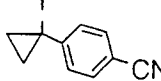
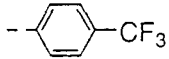
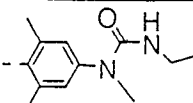
Etapa 2:



A una solución del producto de la Etapa 1 (1,16 g, 1,97 mmol) en 20 ml de tolueno se le agregó una solución de bromuro de n-propil magnesio (2M en Et₂O, 1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se apagó vertiéndola sobre hielo y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución NaOH 1M, agua y salmuera. La concentración y purificación mediante FSGC (20% EtOAc – hexano) proporcionó el producto deseado **A**. La elusión adicional con 30% de EtOAc en hexano proporcionó el (R,S) diastereómero **B**.

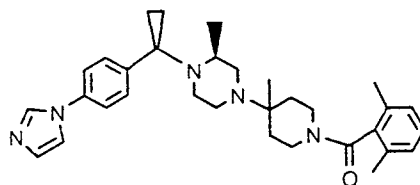
Etapa 3: La amina **A** se trató con TFA en CH₂Cl₂ para eliminar el grupo protector BOC. El acoplamiento de la piperidina libre con ácidos usando EDCI/HOBt proporcionó los compuestos 30-30B en la siguiente tabla; se usaron métodos similares para preparar los compuestos 30C-I.



Ej.	R ^{8a}	R ³	R ²	p.f. (° C)	HRMS (MH ⁺) Hallado
30	-OCF ₃	n-Pr		237	546.3314
30A	-OCF ₃	n-Pr		241	548.3217
30B	-OCF ₃	n-Pr		219	632.3779
30C	H			175-178	--
30D	H			177-189	--
30E	H			84-90	--
30F	-CF ₃			180-192	--
30G	-CF ₃			180-186	--
30H	H			178-188	--
30I	-OCF ₃			165-175	--

Mezcla de diaestereómeros

Ejemplo 31



Una solución del producto del Ejemplo 12, etapa 2 (150 mg, 0,27 mmol), imidazol (27,4 mg, 0,403 mmol), 1-10-f-hexantrolina (48 mg, 0,27 mmol), trans,trans-dibencildenoacetona (6,28 mg, 0,027 mmol), un complejo de cobre (II) bencen trifluormetansulfonato (15 mg, 0,027 mmol) y Cs_2CO_3 (96,1 mg, 0,30 mmol) en xileno (2 ml) se agitó a 110° C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó NaHCO_3 saturado. La elaboración extractiva de EtOAc seguida de cromatografía con gel de sílice proporcionó el compuesto del título (70 mg, rendimiento 52%). Dec 215° C (sal de HCl). HRMS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_3\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 500.3389, hallado 500.3396.

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

Ensayo de Adhesión de Membrana CCR5

Un rastreo de alto rendimiento utilizando un ensayo de adhesión de membrana CCR5 identifica los inhibidores de la adhesión RANTES. Este ensayo utiliza membranas preparadas a partir de células NIH 3T3 que expresan el receptor de quemoquina CCR5 humana que tiene la capacidad de adherirse a RANTES, que es un ligando natural para el receptor. Usando un formato de placa de 96 receptáculos, se incubaron las preparaciones de membrana con ^{125}I -RANTES en presencia o en ausencia de compuestos durante 1 hora. Los compuestos se diluyeron seriadamente en un amplio rango de 0,001 $\mu\text{g/ml}$ 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 codifica la cepa NL4-3 de HIV-1 (que ha sido modificada por mutación del gel de envoltura y por introducción de un plásmido informante de luciferasa) junto con un plásmido que codifica uno de varios genes de envoltura de HIV-1 descritos por Connor et al, *Virology*, 206 (1995), p. 935-944. Después de la transfección de los dos plásmidos mediante precipitación con fosfato de calcio, se cosecharon los sobrenadantes virales a los tres días y se determinó el título viral funcional. Estas cargas se usaron luego para infectar células U87 que expresan establemente el CD4 y el receptor de quemoquina CCR5 que ha sido preincubado con o sin el compuesto de ensayo. Las infecciones se llevaron a cabo durante dos horas a 37° C, y las células se lavaron y el medio fue reemplazado con medio fresco que contenía el compuesto. Las células fueron incubadas durante tres días, se lisaron y se determinó la actividad de luciferasa. Los resultados se informan como la concentración del compuesto requerida para inhibir el 50% de la actividad de luciferasa en los cultivos de control.

Ensayo de Réplica de HIV-1:

Este ensayo usa células mononucleares de sangre periférica primaria o línea de células estables U87-CCR5 para determinar el efecto de los compuestos anti-CCR5 para bloquear la infección de las cepas de HIV-1 primarias. Los linfocitos primarios se purifican a partir de dadores sanos normales y son estimulados in vitro PHA y con IL-2 tres días antes de la infección. Usando un formato de placas de 96 receptáculos, las células fueron pretratadas con droga durante 1 hora a 37° C y fueron infectadas

215

subsiguientemente con aislados de HIV-1 M-trópicos. Después de la infección, las células se lavaron para eliminar el inoculo residual y se cultivaron en presencia del compuesto durante 4 días. Se cosecharon los sobrenadantes de cultivo y se midió la replicación viral por determinación de la concentración viral de antígeno p24.

Ensayo de Flujo de Calcio:

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

Ensayo de Adhesión GTP γ S:

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

Ensayo de Quemotaxis:

El ensayo de quemotaxis es un ensayo funcional que caracteriza las propiedades de agonista vs. antagonista de los compuestos de ensayo. El

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

El rol de los receptores de CC quemoquina tales como los receptores CCR-5 bajo condiciones inflamatorias ha sido informado en publicaciones tales como Immunology Letters, 57, (1997), 117-120 (artritis); Clinical & Experimental Rheumatology, 17 (4) (1999), p. 419-425 (artritis reumatoide); Clinical & Experimental Immunology, 117 (2) (1999), p. 237-243 (dermatitis atópica); International Journal of Immunopharmacology, 20 (11) (1998), p. 661-7 (psoriasis); Journal of Allergy & Clinical Immunology, 100 (6, Pt 2) (1997), p. S52-5 (asma); y Journal of Immunology, 159 (6) (1997), p. 2962-72 (alergias).

En el ensayo para determinar la inhibición de la adhesión de RANTES, los compuestos de la invención tienen un rango de actividad desde un Ki de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1500 nM, teniendo los compuestos preferidos un rango de actividad de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 750 nM, y más preferiblemente aproximadamente 0,5 a 300 nM, y aún más preferiblemente aproximadamente 0,5 a 50 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, "Ej. N°" se refiere a "Número del Ejemplo" y "nM" se refiere a "nanomolar".

Ej. N°	Ki (nM) Inhibición de adhesión de RANTES
3C	9.97
6C	30.3
6E	1.43
11	10.5
16	60
20A	1300
23	2.95

Para preparar las composiciones farmacéuticas 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 de ingrediente activo. Los portadores sólidos apropiados son conocidos en el arte, por ejemplo, el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas apropiadas para administración oral. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de manufactura para varias composiciones pueden hallarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 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-propilenglicol para inyección parenteral o para adición de edulcorante 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 pulverulenta 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 están destinadas a 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 antagonistas CCR5 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 estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio, tal como los que son convencionales en el arte para este propósito.

Preferiblemente, el compuesto antagonista CCR5 es administrado por vía oral.

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

La cantidad de compuesto activo en una dosis de preparación unitaria puede variar o puede ajustarse 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 empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad del estado que se está tratando. La determinación del régimen adecuada para una situación particular está dentro de la pericia 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 antagonistas CCR5 de la invención y/o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos estará regulada de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando factores tales como la edad, el estado y el peso del paciente así como también la gravedad de los síntomas que se tratan. Un régimen de dosis diaria típico recomendado para administración oral puede estar comprendido entre desde aproximadamente 100 mg/día hasta aproximadamente 300 mg/día, preferiblemente 150 mg/día a 250 mg/día, y más preferiblemente desde aproximadamente 200 mg/día en dos a cuatro dosis divididas.

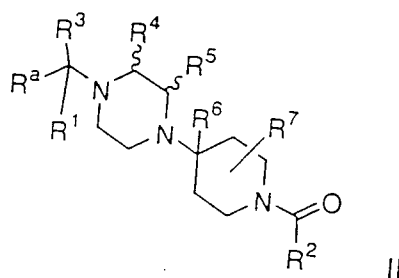
Las dosis y el régimen de dosificación de los NRTIs, NNRTIs, PIs y de otros agentes estará determinada por el médico de cabecera teniendo en cuenta las dosis aprobadas y el régimen de dosificación en el inserto del paquete o según se establece en el protocolo teniendo en cuenta la edad, el sexo y la condición del paciente y la gravedad de la infección de HIV-1.

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

variaciones están destinadas a entrar dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural de fórmula II



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

(1) R^a es R^{8a} -fenilo, R^{8b} -piridilo, R^{8b} -tiofenilo o R^9 -naftilo;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es R^9 , R^{10} , R^{11} -fenilo; R^9 , R^{10} , R^{11} -heteroarilo substituido de 6 miembros; R^9 , R^{10} , R^{11} -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido;

• R^{12} , R^{13} -heteroarilo substituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo;

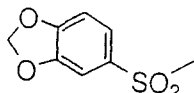


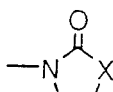
R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil $C_3-C_{10}(C_1-C_6)$ alquilo, R^8 -fenilo, R^8 -fenil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -naftilo, R^8 -naftil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -heteroarilo o R^8 -heteroaril (C_1-C_6) alquilo;

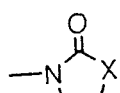
R^4 , R^5 , R^7 y R^{13} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 ;

R^8 representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 ,

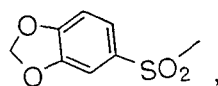
alcoxi C₁-C₆, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-fenilo, R¹⁴-bencilo, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),  -NH₂,

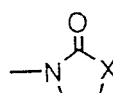
-NHCOCF₃, -NHCONH(alquilo C₁-C₆), -NHCO(C₁-C₆ alquilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), heteroarilo de 5 miembros y , donde X es -O-, -NH- o -N(CH₃)-;

R^{8a} es de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-fenilo, -NHCOCF₃, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es tal

como se ha definido más arriba;

R^{8b} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-bencilo, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),



-NHCOCF₃, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es tal como se ha

definido más arriba;

R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, halógeno, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acilo, -OCF₃ y -Si(CH₃)₃;

R¹¹ es R⁹, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -

CH=NOR¹⁷, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(cloro-(C₁-C₆)alquilo), -NHCONH((C₃-C₁)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo), -NHCO(C₁-C₆)alquilo, -NHCOCF₃, -NHCO₂N((C₁-C₆)alquilo)₂, -NHCO₂(C₁-C₆)alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁-C₆)alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁-C₆ alquilo), -OSO₂(C₁-C₆)alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxí (C₁-C₆)alquilo, -CON R¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-C₆)alquilo, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂;

R¹² es (C₁-C₆)alquilo, -NH₂ o R¹⁴-fenilo;

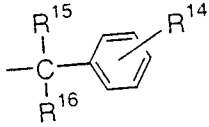
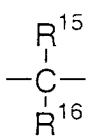
R¹⁴ representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁-C₆)alcoxi y halógeno;

R¹⁵ y R¹⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente son un grupo alquilenos C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

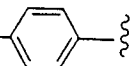
R²⁰ es alquilo C₁-C₆ o fenilo; o

(2) R^a es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo o R⁸-tiofenilo;

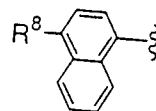
R² es fluorenilo, difenilmetilo;  o  heteroarilo;

y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son tal como se han definido en (1).

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^a es R^{8a}-fenilo o R⁸-naftilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^a es R^{8a} -

donde R^{8a} es $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$ o halógeno; o R^a es



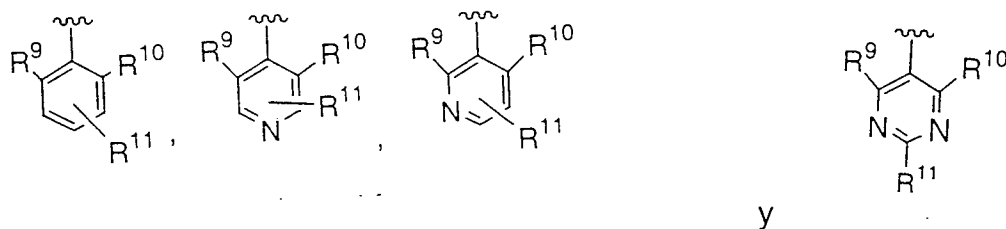
donde R^8 es alcoxi.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), R^8 -fenilo, R^8 -bencilo o R^8 -piridilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^1 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno o metilo; R^4 es metilo y R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 es R^9 , R^{11} -fenilo; R^9 , R^{10} , R^{11} -piridilo o un N-óxido del mismo; o R^9 , R^{10} , R^{11} -pirimidilo.

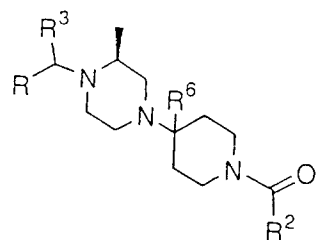
7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en



donde R^9 y R^{10} están seleccionados del grupo que consiste en ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, halógeno, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$.

8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los que están representados por la fórmula estructural

225



en la cual R, R³, R⁶ y R² son tal como se definen en la tabla siguiente:

R	R ³	R ⁶	R ²
		H	

		-CH ₃	
		H	
		H	
		H	

		H	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		H	
		H	
		-CH3	
		-CH3	

		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	H	
		H	
		-CH ₃	
		H	
		-CH ₃	
		H	
		H	
		H	

		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

9. Una composición farmacéutica ^{para} el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana, rechazo al trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple que comprende una cantidad eficaz del antagonista CCR5 de la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

10. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar el virus de inmunodeficiencia humana, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple.

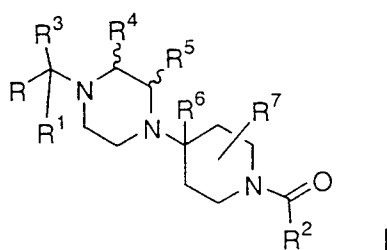
11. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el uso combinado con uno o más agentes antivirales útiles para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana.

230

12. El uso de la reivindicación 11, 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.

13. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el uso combinado con uno o más agentes para el tratamiento de rechazo a los trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto vs. huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, artritis reumatoide o esclerosis múltiple.

14. El uso de un antagonista CCR5 de la fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento del 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:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo, R⁸-tiofenilo o R⁸-naftilo;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R² es R⁹, R¹⁰, R¹¹-fenilo; R⁹, R¹⁰, R¹¹-heteroarilo sustituido de 6 miembros; R⁹, R¹⁰, R¹¹ N-óxido de heteroarilo sustituido de 6 miembros; R¹², R¹³-heteroarilo sustituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo; difenilmetilo

231

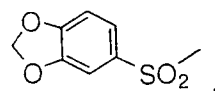


R^3 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}$ $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $\text{R}^8\text{-fenilo}$, $\text{R}^8\text{-fenil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $\text{R}^8\text{-naftilo}$, $\text{R}^8\text{-naftil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $\text{R}^8\text{-heteroarilo}$ o $\text{R}^8\text{-heteroaril}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$;

R^4 , R^5 , R^7 y R^{13} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$;

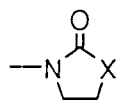
R^6 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$;

R^8 es de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O-}$, $\text{CH}_3\text{C(O)-}$, $-\text{CN}$, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-}$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{-}$, $\text{R}^{14}\text{-fenilo}$, $\text{R}^{14}\text{-bencilo}$, $\text{CH}_3\text{C(=NOCH}_3\text{)}$, $\text{CH}_3\text{C(=NOCH}_2\text{CH}_3\text{)}$,



$-\text{NH}_2$,

$-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCONH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, heteroarilo de 5 miembros y



, donde X es $-\text{O-}$, $-\text{NH-}$ o $-$

$\text{N}(\text{CH}_3)\text{-}$;

R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, halógeno, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O-acilo}$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

R^{11} es R^9 , hidrógeno, fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{17}$, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NHCONH}(\text{cloro}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo})$, $-\text{NHCONH}((\text{C}_3-\text{C}_1)\text{cicloalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo})$, $-\text{NHCO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo})_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, C_3-C_{10} cicloalquilo, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{SOR}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})$, $-\text{OSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, hidroxí $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CON R}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$;

R^{12} es $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{NH}_2$ o R^{14} -fenilo;

R^{14} representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$ y halógeno;

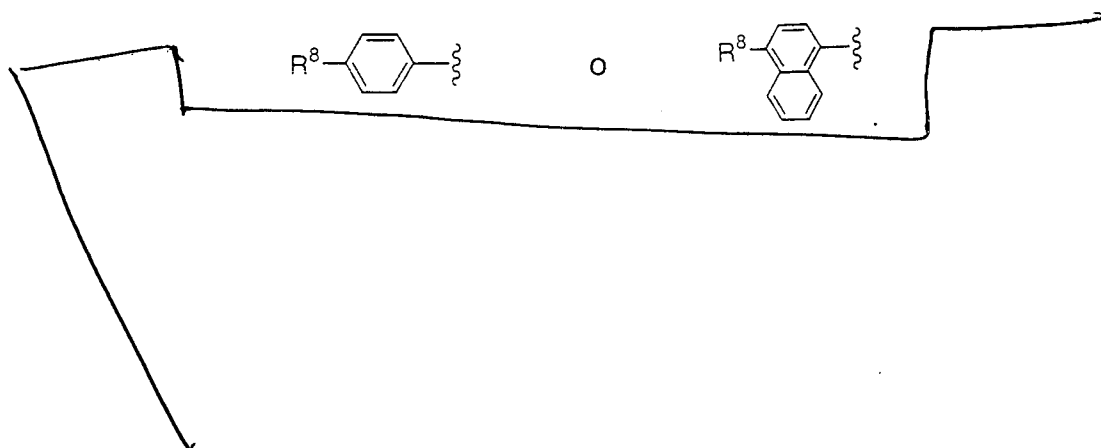
R^{15} y R^{16} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , o R^{15} y R^{16} conjuntamente son un grupo alquilenos C_2-C_5 y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R^{17} , R^{18} y R^{19} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ; y

R^{20} es alquilo C_1-C_6 o fenilo.

15. El uso de la reivindicación 14, en la cual R es R^8 -fenilo o R^8 -naftilo.

16. El uso de la reivindicación 15, en la cual R es

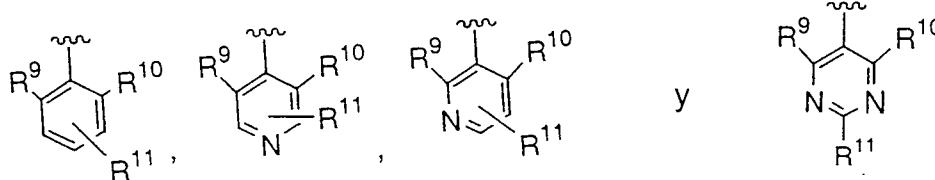


17. El uso de la reivindicación 14, en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1 - C_6), R^8 -fenilo, R^8 -bencilo o R^8 -piridilo.

18. El uso de la reivindicación 14, en la cual R^1 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno o metilo.

19. El uso de la reivindicación 14, en la cual R^2 es R^9 , R^{10} , R^{11} -fenilo; R^9 , R^{10} , R^{11} -piridilo o un N-óxido del mismo o R^9 , R^{10} , R^{11} -pirimidilo.

20. El uso de la reivindicación 19, en la cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en



donde R^9 y R^{10} están seleccionados del grupo que consiste en (C_1 - C_6) alquilo, halógeno, -OH y - NH_2 .

21. El uso de la reivindicación 20, donde R^2 es fenilo o piridilo y R^{11} es hidrógeno, o donde R^2 es pirimidilo y R^{11} es hidrógeno, metilo o fenilo.

22. El uso de la reivindicación 14 para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana, que comprende uno o más agentes antivirales que son útiles en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana.

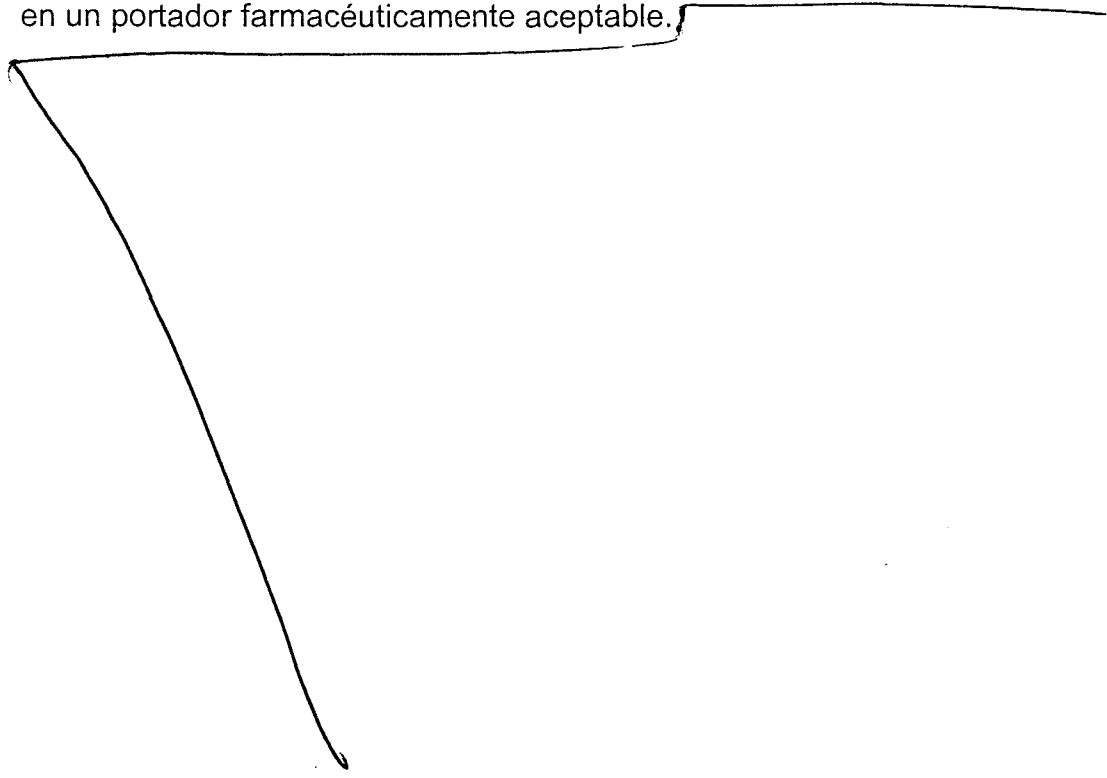
23. El uso de la reivindicación 22, donde el agente antiviral está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídica, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídica e inhibidores de proteasa.

24. El uso de la reivindicación 14 para el tratamiento de rechazo a los trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad inflamatoria del riñón, artritis reumatoide o esclerosis múltiple, que

234

comprende además uno o más agentes útiles para el tratamiento de dichas enfermedades.

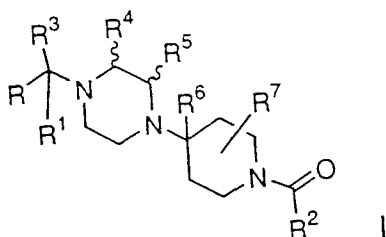
25. Un equipo que comprende en recipientes separados en un paquete único, composiciones farmacéuticas que se usan en combinación para tratar el virus de inmunodeficiencia humana que comprende en un recipiente una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un antagonista CCR5 de la reivindicación 14 en un portador farmacéuticamente aceptable, y en recipientes separados, una o más composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente antiviral u otro agente que es útil en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana en un portador farmacéuticamente aceptable.



235

RESUMEN

El uso de antagonista CCR5 que tiene la fórmula



o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

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

R¹ es hidrógeno o alquilo;

R² es fenilo sustituido, heteroarilo sustituido, naftilo, fluorenilo, difenilmetilo o fenil- o heteroaril-alquilo opcionalmente sustituido;

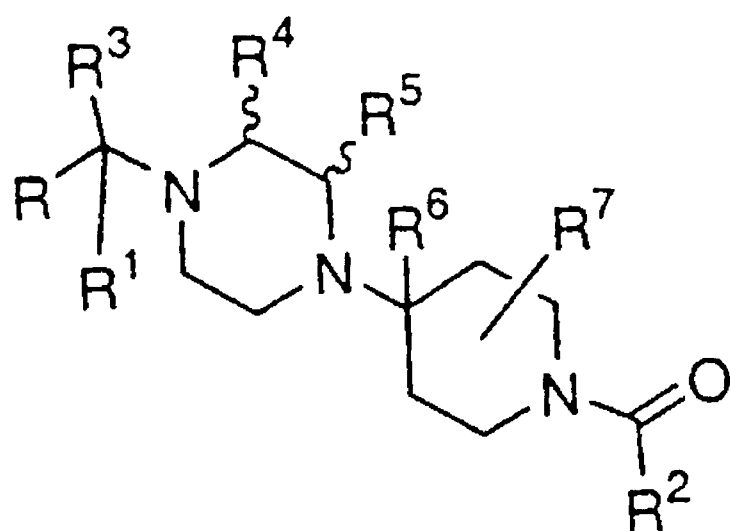
R³ es hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo, naftilo, naftilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno o alquilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo o alquenilo;

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 los antagonistas CCR5 de la invención en combinación con agentes antivirales que son útiles para el tratamiento de HIV o agentes que son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Se retiró Arte final (12x12 cm).



V- Los folios 238 y 239 son tarjetas A202012A.
A junio 06/2000A

NOTA:
Se retiró el folio 240 correspondiente a el extracto
para publicación

AR

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02331259 00000023

Folios: 240

D E N C I A

Fecha (AMD): 2000-05-02 17:06:11

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PA

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 97 []
- Reivindicaciones 221 []
- Resumen 235 []
- 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

430.
2000/09/03

EXPEDIENTE 00-031259

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 Paris; 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.



EXAMINADOR JURIDICO

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-31259

430 -
2000/06/06

CONCEPTO TÉCNICO Nº 871

IPC: A61K 31/495, 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 está definido como tal, porque se define en términos 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-
2000/07/27

EXPEDIENTE 00-31259

AUTO 2519

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 complemente 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. 27 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA