



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-129592

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE CITOCINA QUIMIOATRAENTE DE SALES CUATERNARIAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 309/14; A61K 31/165; A61P 29/00.

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., 27-12-2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA**
N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/022034 Fecha 22 de junio de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/012135 A1 Fecha 02 de febrero de 2006

6 TITULO (54) ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE CITOCINA QUIMIOATRAYENTE DE SALES CUATERNARIAS.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 309/14; A61K 31/165; A61P 29/00

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

25 de junio de 2004

(31) Número de Solicitud

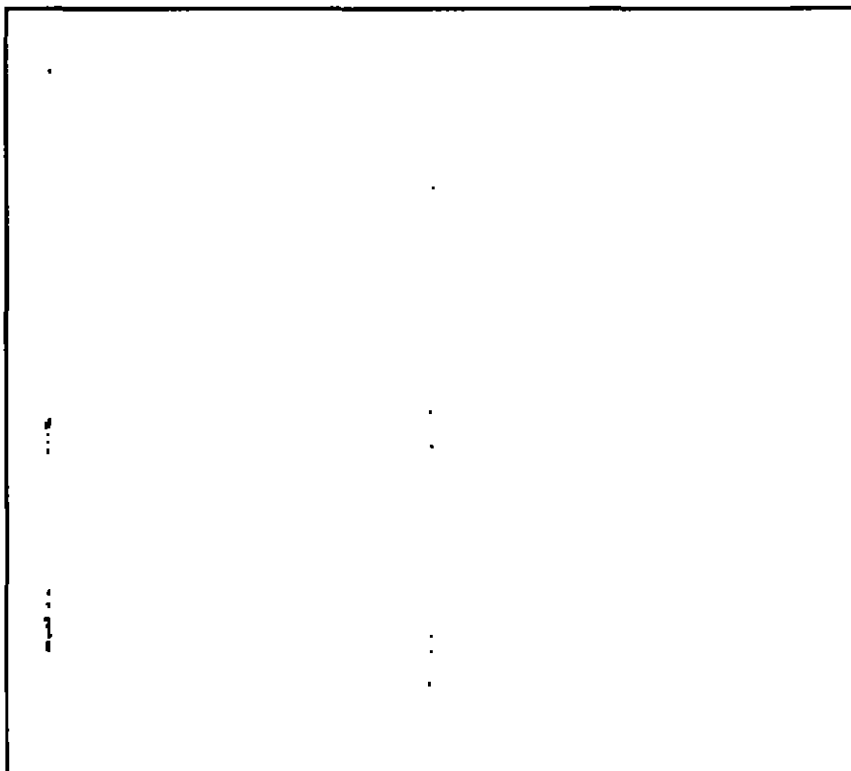
60/582.929

9

Comprobante de pago No. 06 - 93.347

Fecha 6 de diciembre de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Exceso de palabras diskette.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 3024/PCT

F RMATO DE DIGITALIZACIO
RELACION DE ANEXOS

Royal
Technologies S.A.
Sede Central Montevideo, Uruguay

2

Expediente No		No de Folio
D6-129592		
Item	No de unidades	
1 CD		
2 DVD		
3 REVISTA		
4 LIBRO		
5 PERIODICO		
6 DISQUETES X	1	✓
7 SOBRE DE MANILA		
8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10 OTROS:		

Observaciones:

Exceso de Palabras.
1 REINVENTACION

3024

8
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rég. 08-128582- -00000-0000
Pec: 2005-12-21 17:17:02 Dep. 2000 NULCREACIONES
Lib. 11 PATENTE Y
Ley: 3/01 PATENTE NACIONAL
Art 411 PATENTE NACIONAL Form 1/1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 93,347
FECHA : DICIEMBRE 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50962783	05/12/2006	9,018,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

4

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

LAGU, Bharat ✓

(41 Fisher Drive, Hillsborough, New Jersey 08844, Estados Unidos de América);

2.)

WACHTER, Michael, P. ✓

(52 North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804, Estados Unidos de América).

54

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse, Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE CITOCINA QUIMIOATRAYENTE DE SALES CUATERNARIAS**".

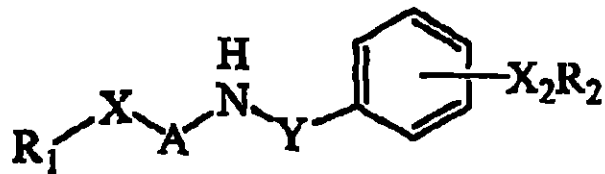
Clase: C07D 309/14


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 60/582,929 (32) Fecha 25/08/04 (33) País US		(51) Int Cl: C07D 309/14 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) LAGU, Bharat // WACHTER, Michael, P. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 22/08/05 No. de solicitud PCT/US2005/022034		(87) Publicación Internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2006/012135 A1 de 02/02/06	
(54) Título: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE CITOCINA QUIMIOATRAYENTE DE SALES CUATERNARIAS .			

Reivindicación(es):

Un compuesto de Fórmula (I)

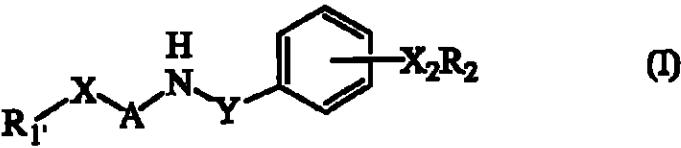


y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo; X es un enlace o -CH=CH-; R₁ se selecciona de (1) arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, ciano, halógeno o fenilo sustituido opcionalmente con un alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; (2) cicloalquilo de C₇-C₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; o, (3) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, alquilarilo inferior, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; n es 0, 1, 2, 3 ó 4; Y es un enlace o -CH₂-; X₂ es -(CH₂)_m-, en donde m es 1 ó 2; R₂ es -N(R₄R₅)-Z-R₃; Z es -(CH₂)_p-, en donde p es 0, 1 ó 2; R₃ se selecciona de (1) arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; (2) cicloalquilo de C₇-C₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; o, (3) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; en donde, cuando el heterociclilo se une vía un miembro anular del átomo de carbono y un miembro anular de heteroátomo está adyacente al átomo de carbono, entonces p es 1 ó 2; R₄ y R₅ son cada uno, de manera individual, alquilo inferior o alquenilo inferior; de manera alterna, R₄ y R₅ se combinan con un átomo de nitrógeno de Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos totales del anillo, que contienen opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o azufre, en donde el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con uno de alquilo inferior o alquenilo inferior, para formar una sal cuaternaria, y en donde -Z-R₃ está ausente y el anillo de heterociclilo está sustituido opcionalmente con arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno.

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos de sal cuaternaria de fórmula (I)

5



o sus formas farmacéuticamente aceptables, los cuales son antagonistas de CCR2 y son útiles para prevenir, tratar o aliviar síndromes trastornos o enfermedades inflamatorios mediados por CCR2 en un sujeto que lo necesita.

DH

P06-2414F

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE CITOCINA QUIMIOATRAYENTE
DE SALES CUATERNARIAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

La invención está dirigida a compuestos de sales cuaternarias que son antagonistas del receptor 2 de la citocina quimioatrayente (CCR2), composiciones farmacéuticas y métodos para utilizarlos. De manera más particular, los antagonistas del CCR2 son compuestos de sales cuaternarias
10 sustituidos con fenilamino utilizados para mejorar o tratar los trastornos inflamatorios mediados por el CCR2.

El CCR2 es un miembro de la familia GPCR de receptores, como todos los receptores de quimiocina conocidos y se expresan por los monocitos y los linfocitos T de memoria. La cascada de señalización de CCR2 involucra
15 la activación de las fosfolipasas (PLC β_2), proteínas cinasas (PKC) y cinasas lipídicas (cinasa PI-3).

Las citocinas quimioatrayentes (es decir, quimiocinas), son proteínas relativamente pequeñas (8-10 kD), que estimulan la migración de las células. La familia de la quimiocina se divide en cuatro subfamilias,
20 basándose en el número de residuos de aminoácidos entre la primera y segunda cisteínas altamente conservadas.

La proteína 1 quimiotáctica del monocito (MCP-1), es un miembro de la subfamilia de la quimiocina CC (en donde CC representa la

subfamilia que tiene primera y segunda cisteínas adyacentes) y se une al receptor 2 de la quimiocina de la superficie celular (CCR2). La MCP-1 es un potente factor quimiotáctico que, después de unirse al CCR2, media la migración de los monocitos y los linfocitos (es decir, quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. La MCP-1 también se expresa por las células del músculo cardíaco, las células endoteliales del vaso sanguíneo, fibroblastos, condrocitos, células del músculo liso, células mesangiales, células alveolares, linfocitos T, macrófagos y lo similar.

Después de que los monocitos entran al tejido inflamatorio y se diferencian en macrófagos, la diferenciación del monocito proporciona una fuente secundaria de varios moduladores proinflamatorios, incluyendo el factor α de necrosis del tumor (TNF- α), Interleucina 1 (IL-1), IL-8 (un miembro de la subfamilia CXC, en donde CXC representa un residuo de aminoácido entre la primera y segunda cisteínas), IL-12, metabolitos del ácido araquidónico (por ejemplo, PGE₂ y LTB₄), radicales libres derivados de oxígeno, metaloproteinasas de la matriz y componentes del complemento.

Los estudios del modelo animal de las enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición de la unión entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista, suprime la respuesta inflamatoria. Se ha implicado la interacción entre MCP-1 y CCR2 (véase Rollins BJ, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, Mol. Med. Today, 1996, 2:198; y Dawson J, et al, Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, Expert

Opin. Ther. Targets, 2003 Feb, 7(1):35-48) en patologías de enfermedades inflamatorias, tales como uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, Enfermedad de Crohn, nefritis, rechazo de órganos y aloinjertos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, 5 nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, sarcoidosis, estafilocosis invasiva, inflamación después de cirugía de catarata, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardiaco, 10 miocarditis, falla cardíaca crónica, angiostenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de la vejiga, mama, cérvix, colon, pulmón, próstata o estómago.

15 La migración de los monocitos se inhibe por los antagonistas de MCP-1 (ya sea anticuerpos o fragmentos inactivos solubles de MCP-1), que han mostrado inhibir el desarrollo de la artritis, el asma y la uveítis. Tanto los ratones que carecen de MCP-1 como CCR2 (KO), han demostrado que la infiltración de los monocitos en las lesiones inflamatorias se disminuye de 20 manera significativa. Además, tales ratones KO son resistentes al desarrollo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE, un modelo de MS humana), asma inducida por alérgeno de cucaracha, aterosclerosis y uveítis. Los pacientes con artritis reumatoide y Enfermedad de Crohn han mejorado

durante el tratamiento con antagonistas del TNF- α (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) a niveles de dosis correlacionados con las disminuciones en la expresión de MCP-1 y el número de macrófagos infiltrantes.

5 La MCP-1 se ha implicado en la patogénesis de rinitis alérgica estacional y crónica, se ha encontrado que la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias a los ácaros del polvo. También se ha encontrado que la MCP-1 induce la liberación de histamina de basófilos in vitro. Durante las condiciones alérgicas, tanto los alérgenos como las histaminas han
10 mostrado desencadenar (es decir, sobreregular), la expresión de MCP-1 y otras quimiocinas en la mucosa nasal de gente con rinitis alérgica, sugiriendo la presencia de un ciclo de retroalimentación positivo en tales pacientes.

 Por lo tanto, existe la necesidad de antagonistas de CCR2 de molécula pequeña para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o
15 enfermedad inflamatoria mediada por CCR2, que resulte de la migración de monocitos y linfocitos inducida por MCP-1, a un sitio de inflamación.

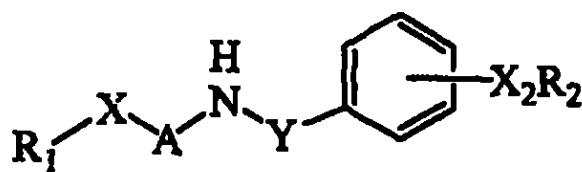
 Todos los documentos citados en la presente se incorporan como referencia.

1L +

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de la sal cuaternaria de
Fórmula (I)

5



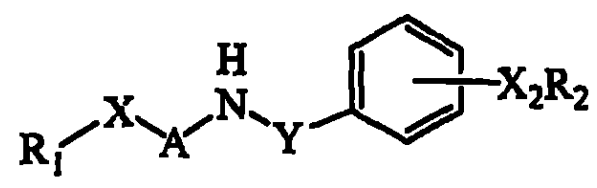
o formas farmacéuticamente aceptables del mismo, que son
10 antagonistas de CCR2 y son útiles para prevenir, tratar o aminorar síndromes,
trastornos o enfermedades inflamatorias mediadas por CCR2 en un sujeto en
necesidad del mismo.

La presente invención también proporciona un método para
prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria
15 mediada por CCR2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende
administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o
una composición o medicamento del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20

La presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula
(I)



- 5 y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde
- A es carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo;
- X es un enlace o $-CH=CH-$;
- R_1 se selecciona de
- (1) arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, ciano, halógeno o fenilo sustituido opcionalmente con un alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno;
- (2) cicloalquilo de C_5-C_{15} sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; o
- (3) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, alcoxi inferior, arilo, alquilarilo inferior, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno;
- n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 20 Y es un enlace o $-CH_2-$;
- X_2 es $-(CH_2)_m-$, en donde m es 1 ó 2;
- R_2 es $-N^+(R_4R_5)-ZR_3$;
- Z es $-(CH_2)_p-$, en donde p es 0, 1 ó 2;

R₃ se selecciona de

(1) arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno;

5 (2) cicloalquilo de C₅-C₁₅ sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; o

(3) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; en donde, cuando el heterociclilo se une vía un miembro anular del átomo de carbono y un miembro anular de heteroátomo está adyacente al átomo de carbono, entonces p es 1 ó 2;

10

R₄ y R₅ son cada uno, de manera individual, alquilo inferior o alquenilo inferior;

15 de manera alterna, R₄ y R₅ se combinan con un átomo de nitrógeno de Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos totales del anillo, que contienen opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o azufre, en donde el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con uno de alquilo inferior o alquenilo inferior, para formar una

20 sal cuaternaria, y en donde -ZR₃ está ausente y el anillo de heterociclilo está sustituido opcionalmente con arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es carbonilo; X es un enlace; R₁ se selecciona de arilo sustituido con uno o más de alquilo inferior o halógeno, cicloalquilo de C₅-C₁₅ sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, o heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior o halógeno; Y es un enlace; X₂ es -CH₂-; R₂ es -N⁺(R₄R₅)-R₃; R₃ se selecciona de cicloalquilo de C₅-C₁₅ o heterociclilo y R₄ y R₅ son cada uno, de manera individual alquilo inferior.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es carbonilo, X es un enlace, R₁ es arilo sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, Y es un enlace, X₂ es -CH₂-, R₂ es -N⁺(R₄R₅)-R₃, R₃ es heterociclilo y R₄ y R₅ son cada uno, de manera individual alquilo inferior.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es carbonilo.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R₁ se selecciona de

(1) arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, ciano, halógeno o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, ciano o halógeno;

(2) cicloalquilo de C₅-C₁₅ sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_nCF₃, alcoxi inferior, ciano o halógeno; o

(3) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, alquilarilo inferior, arilo
5 sustituido con halógeno o halógeno.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde n es 0.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde p es 0 ó 1.

10 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R₃ es cicloalquilo de C₅-C₁₅ o heterociclilo; en donde, cuando el heterociclilo está unido vía un miembro anular del átomo de carbono y un miembro anular de heteroátomo está adyacente al átomo de carbono, entonces p es 1.

15 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R₄ y R₅ son cada uno, de manera individual alquilo inferior o alilo inferior.

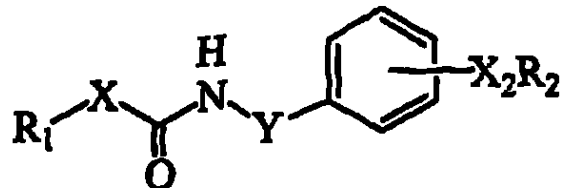
Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R₄ y R₅ se
20 combinan con un átomo de nitrógeno de Fórmula (I), para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos totales del anillo, que contienen opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o azufre, en donde el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con alquilo inferior para

formar una sal cuaternaria, y en donde $-ZR_3$ está ausente y el anillo de heterociclilo está sustituido opcionalmente con un arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, alcoxi inferior, ciano o halógeno.

- 5 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R_4 y R_5 se combinan con el átomo de nitrógeno de Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos totales del anillo, que contiene opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o azufre, en donde el átomo de
- 10 nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con alquilo inferior para formar una sal cuaternaria, y en donde $-ZR_3$ está ausente y el anillo de heterociclilo está sustituido opcionalmente con arilo sustituido opcionalmente con alcoxi inferior.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (Ia)

15



o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 20 R_1 , X , Y y X_2R_2 se seleccionan de manera dependiente de

	Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
	1	3-Br-fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	2	3-Br-fenilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	3	3-CF ₃ -fenilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
5	4	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	5	3-Br-fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	6	fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	7	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	8	3-Br-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
10	9	2,3-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	10	2,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	11	2,5-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	12	2,6-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	13	2-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	14	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
15	15	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2S)-CH ₂ -tetrahidro-furan-2-ilo,
	16	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2S)-CH ₂ -tetrahidro-furan-2-ilo,
	17	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	18	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -CH ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	19	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-tien-3-ilo,
20	20	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-tiopiran-4-ilo,
	21	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ [(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)]-tetrahidro-piran-4-ilo,
	22	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ {(CH ₃)[(CH ₂) ₂ CH ₃]}-tetrahidro-piran-4-ilo,

	Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
	23	3,5-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	24	3-Br-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	25	2-CH ₃ -3-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	26	3-Cl-4-F-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	27	3-Cl-4-OCH ₃ - fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
5	28	3-Cl-4-CH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	29	3-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	30	3-CN-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	31	3-OCH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	32	2-CH ₃ -4-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	33	3-CF ₃ -4-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
10	34	4-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	35	2-CH ₃ -5-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	36	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-(CH ₂) ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	37	3-Br-fenilo	enlace	enlace	4-(CH ₂) ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	38	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	39	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	40	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	41	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-tiopiran-4-ilo,
	42	3,5-F ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	43	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	44	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-tiopiran-4-ilo,
20	45	3-Cl-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,

	Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
	46	3-F-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	47	4-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	48	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	49	3-Br-fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
5	50	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	51	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	52	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	3-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	53	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	54	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(4-(2-OCH ₃ -fenilo)- 1-CH ₃ -piperacin-1-ilo),
	55	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	56	3-CF ₃ -fenilo	enlace	enlace	3-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	57	3-CF ₃ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	58	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4- io),
10	59	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4- io),
	60	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4- io),
	61	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4- io),
	62	3-CF ₃ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4- io),
	63	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ - N ⁺ [(CH ₃)(CH ₂ CH=CH ₂)]- tetrahidro-tiopiran-4-ilo,
15	64	3-CF ₃ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	65	3-CF ₃ -fenilo	enlace	enlace	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	66	3-CH ₃ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	67	3-CF ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	68	3-CF ₃ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
20	69	3-CH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - tetrahidro-piran-4-ilo,
	70	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - cicloheptilo,
	71	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - ciclohexilo,
	72	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ - ciclohexilo,

20
21

	Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
	73	3-Br-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	74	3-CF ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	75	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	76	3-Cl-4-F-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	77	2,3-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
5	78	2,6-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	79	3-Cl-4-OCH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	80	3-Cl-4-CH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	81	2,5-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	82	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclopentilo,
	83	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
10	84	4-F-fenilo	-CH=CH-	enlace	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	85	3-(4-CF ₃ -fenilo)-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	86	3-(4-CH ₃ -fenilo)-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	87	3-(4-CH ₃ -fenilo)-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	88	4-bifenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	89	1-naftaleno	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	90	2-naftaleno	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	91	2-naftaleno	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ [(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)]-tetrahidro-piran-4-ilo,
	92	2-naftaleno	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ [(CH ₃)[(CH ₂) ₂ CH ₃]]-tetrahidro-piran-4-ilo,
	93	7-Br-naftalen-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	94	7-Br-naftalen-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
20					

24
22

	Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
5	95	6-Br-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	96	6-Cl-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	97	6-Br-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	98	6-Cl-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	99	6-Br-2H-cromen-3-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
10	100	5,7-Cl ₂ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	101	5,7-Cl ₂ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	102	6,8-Cl ₂ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	103	6-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	104	6-OCH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	105	6-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	106	6-OCH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	107	6,8-Cl ₂ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
15	108	6-Cl-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2R)-CH ₂ -tetrahidro-furan-2-ilo,
	109	6-Cl-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2S)-CH ₂ -tetrahidro-furan-2-ilo,
	110	6-Cl-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
	111	6,8-Cl ₂ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
	112	8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
20	113	8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	114	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	115	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	116	7,8-Cl ₂ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	117	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo,

22
23

	Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
5	118	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -cicloheptilo,
	119	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclopentilo,
	120	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
	121	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	122	6,8-Cl ₂ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
10	123	6-F-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	124	5-F-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	125	6-CF ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	126	8-F-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	127	7-CH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
15	128	7-OCH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	129	6-OCH ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	130	6-CF ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tien-ilo,
	131	4-F-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
	132	5-F-2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
20	133	4-CF ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	134	S-CF ₃ -2H-cromen-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	135	3H-benzo[f]cromen-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	136	3H-benzo[f]cromen-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -pirrolidinio),
	137	3H-benzo[f]cromen-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	138	3H-benzo[f]cromen-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-tiopiran-4-ilo,

23
24

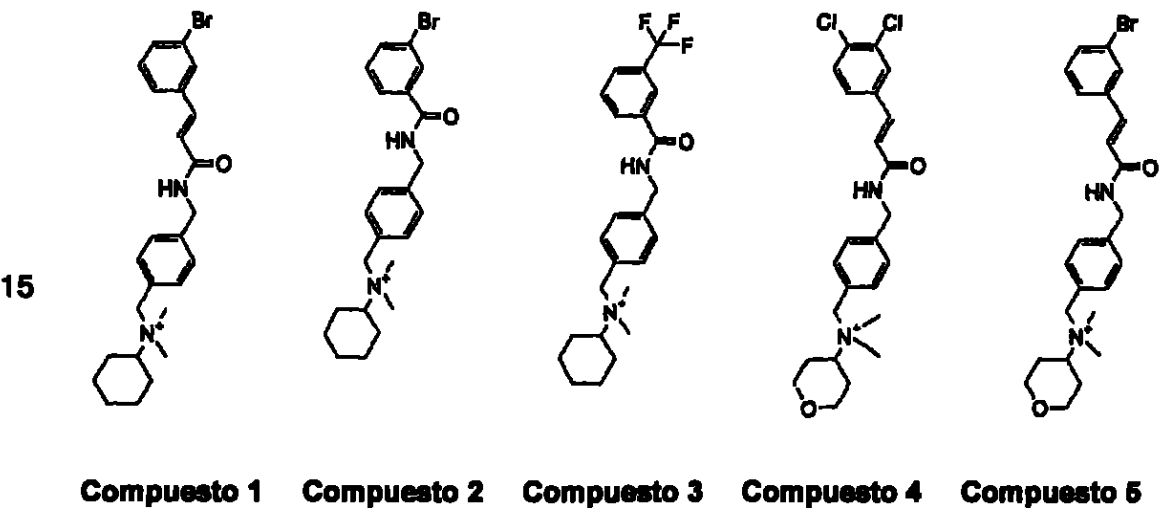
	Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
	139	3H-benzo[f]cromen-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4-ilo),
	140	3H-benzo[f]cromen-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -CH ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
5	141	3H-benzo[f]cromen-2-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	142	3-Br-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	143	3-Br-8s9-dihidro-7H-berizociclohepten-6-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
10	144	3-Br-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	145	S,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -pirrolidinio),
	146	8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
15	147	8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	148	8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	149	(2-CH ₃ -5-fenilo)-furan-3-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	150	[5-(4-Cl-fenilo)-2-CH ₃]-furan-3-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
20	151	(2-CH ₃ -5-fenilo)-furan-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	152	benzofuran-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	153	[5-(4-Cl-fenilo)-2-CF ₃]-furan-3-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	154	[5-(4-Cl-fenilo)-2-CF ₃]-furan-3-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,

24
25

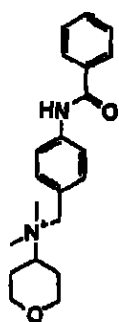
	Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
	155	5-Cl-benzofuran-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	156	5-Cl-benzofuran-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	157	benzofuran-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	158	1-CH ₃ -1H-indol-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	159	5-Cl-1H-indol-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
5	160	5-Br-1H-indol-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	161	1-CH ₃ -1H-indol-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	162	(1-CH ₂ -fenilo)-1H-indol-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	163	1-CH ₃ -1H-indol-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	164	5-Cl-1H-indol-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	165	5-Cl-1H-indol-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2S)-CH ₂ -tetrahidro-furan-2-ilo,
	166	5-Cl-1H-indol-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -CH ₂ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
	167	7,8-Cl ₂ -2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	168	7,8-Cl ₂ -2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	169	7,8-Cl ₂ -2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -biciclo[2.2.1]hept 2-ilo,
	170	7,8-Cl ₂ -2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-ilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
20	171	7,8-Cl ₂ -2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
	172	5-Br-piridin-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,

Compuesto	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
173	2-Cl-piridin-4-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
174	3-Cl-benzo[b]tien-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
175	2,5-Cl ₂ -tien-3-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
5 176	benzo[b]tien-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
177	benzo[b]tien-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
178	3-Cl-benzo[b]tien-2-ilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,

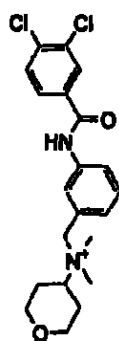
Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y las
10 formas farmacéuticamente aceptables del mismo, representado como sigue:



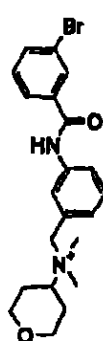
5



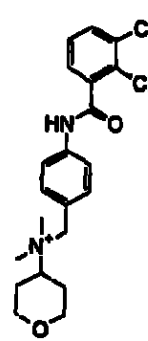
Compuesto 6



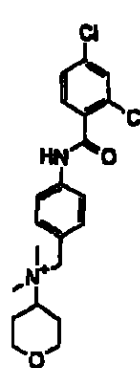
Compuesto 7



Compuesto 8

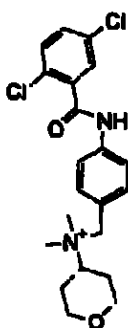


Compuesto 9

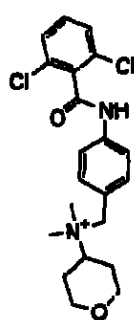


Compuesto 10

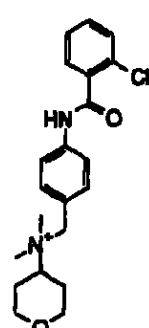
10



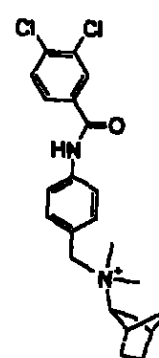
Compuesto 11



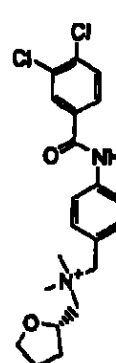
Compuesto 12



Compuesto 13

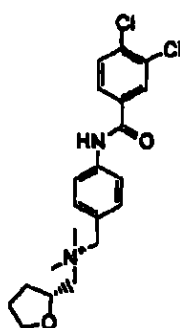


Compuesto 14

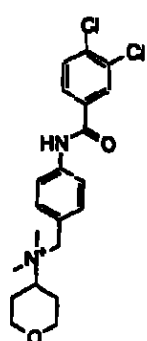


Compuesto 15

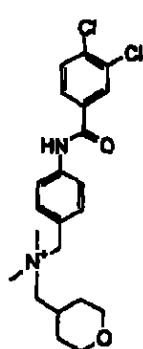
15



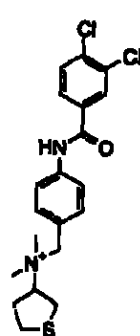
Compuesto 16



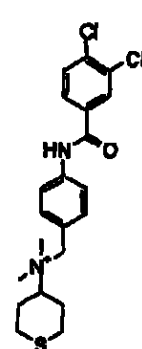
Compuesto 17



Compuesto 18



Compuesto 19



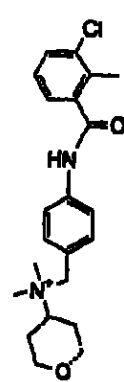
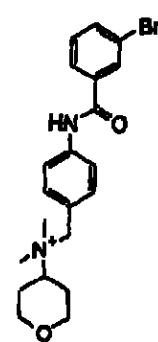
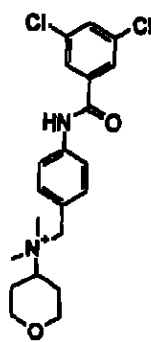
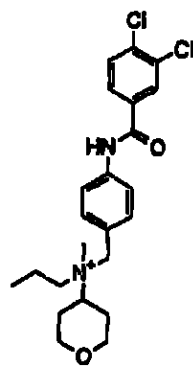
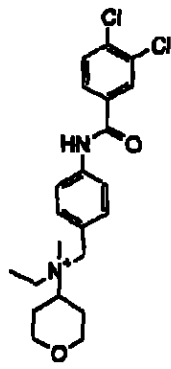
Compuesto 20

20

27
28

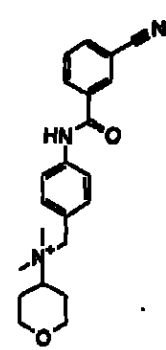
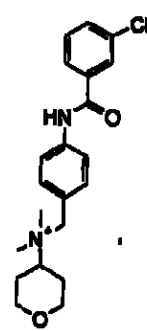
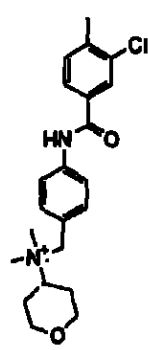
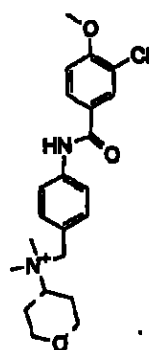
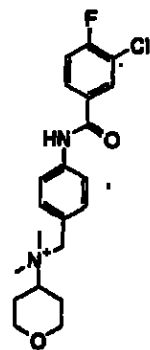
21

5



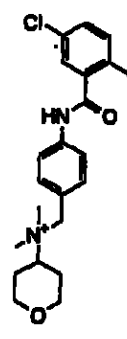
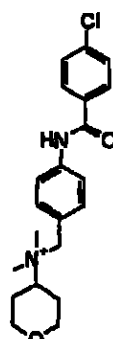
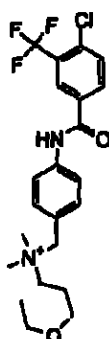
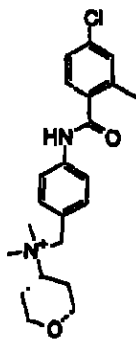
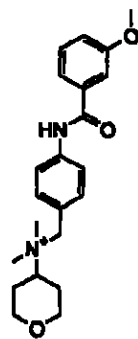
Compuesto 21 Compuesto 22 Compuesto 23 Compuesto 24 Compuesto 25

10



Compuesto 26 Compuesto 27 Compuesto 28 Compuesto 29 Compuesto 30

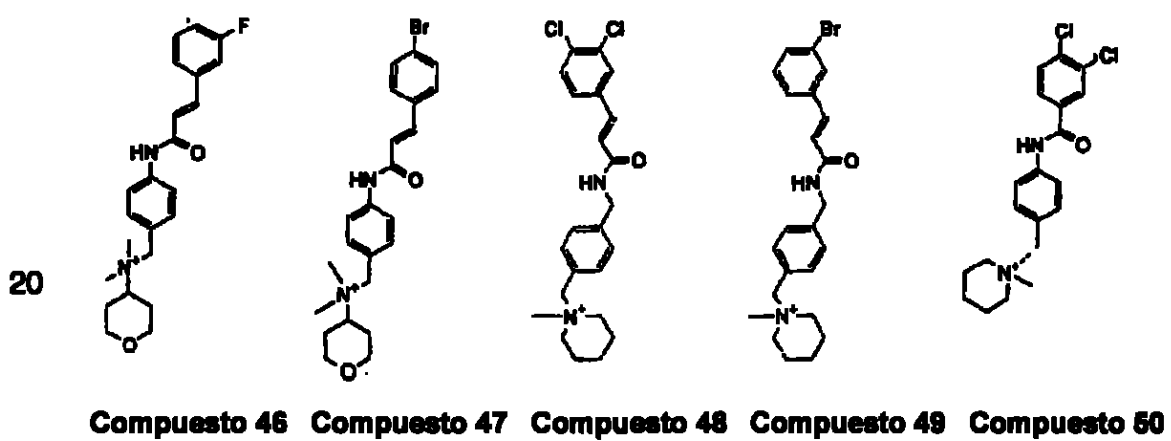
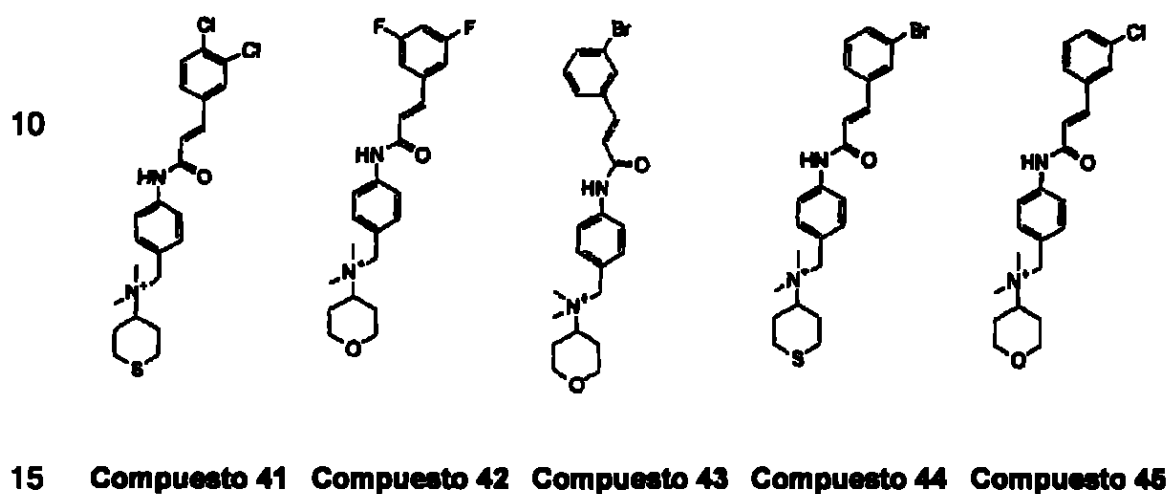
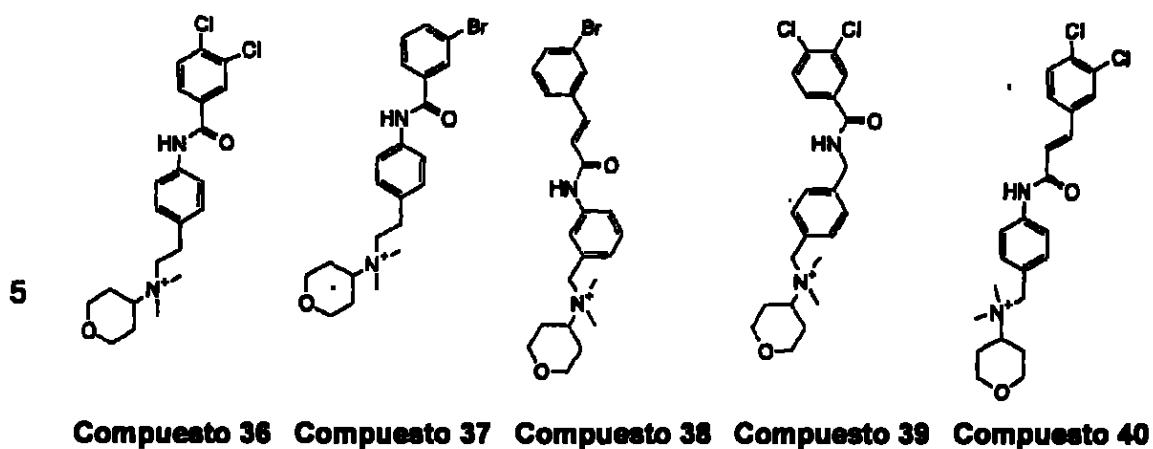
15



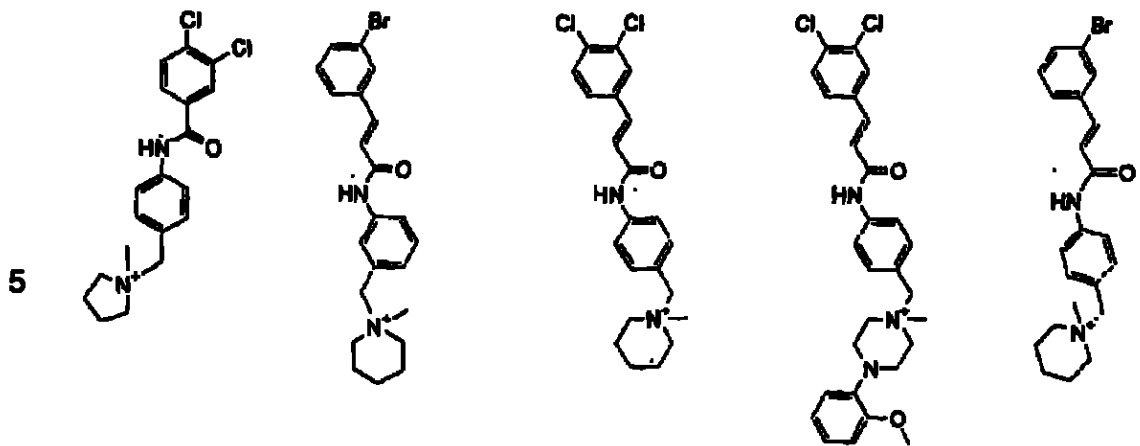
20

Compuesto 31 Compuesto 32 Compuesto 33 Compuesto 34 Compuesto 35

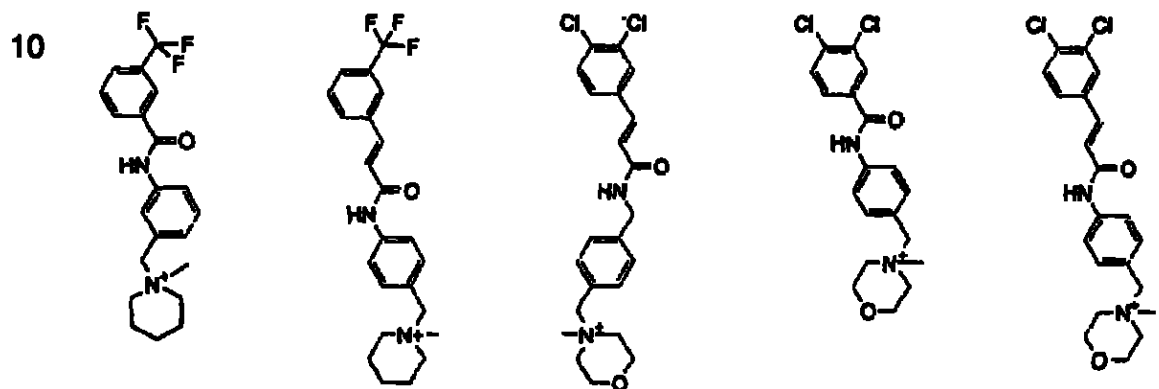
28
2A



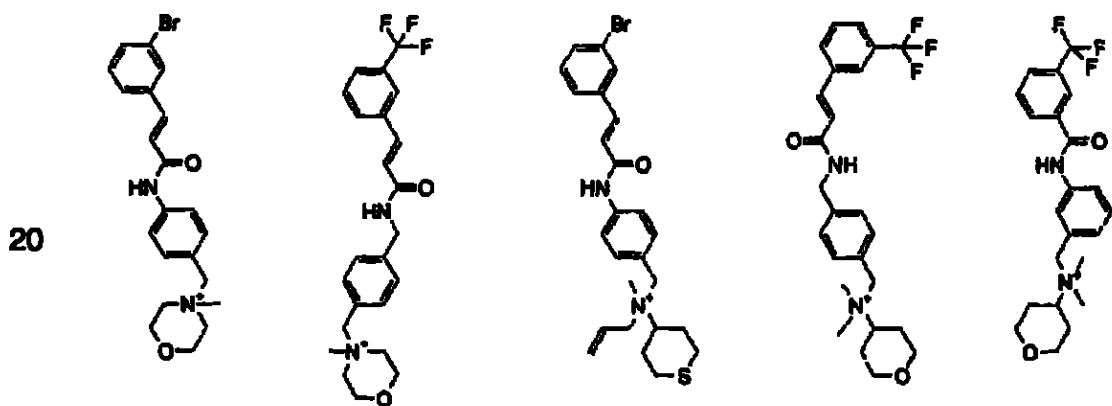
23



Compuesto 51 Compuesto 52 Compuesto 53 Compuesto 54 Compuesto 55

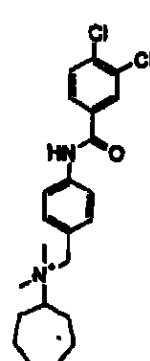
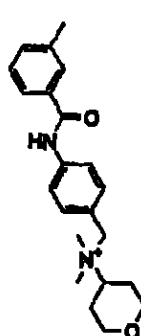
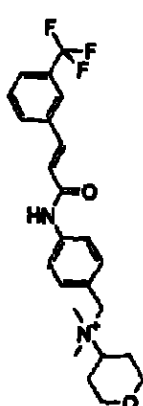
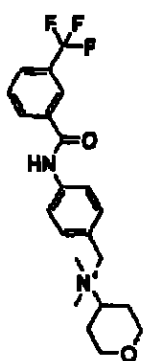
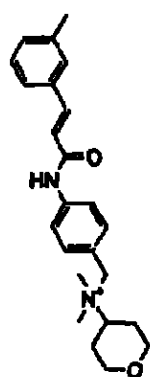


Compuesto 56 Compuesto 57 Compuesto 58 Compuesto 59 Compuesto 60



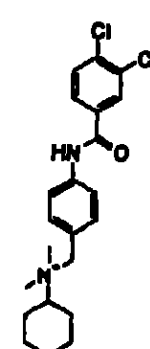
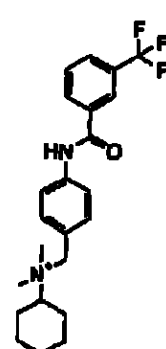
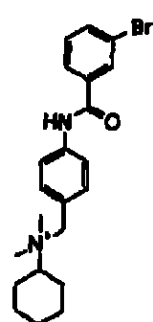
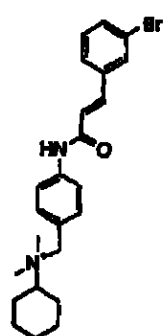
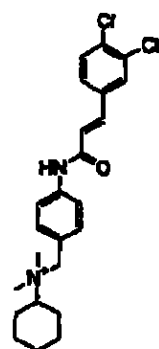
Compuesto 61 Compuesto 62 Compuesto 63 Compuesto 64 Compuesto 65

5



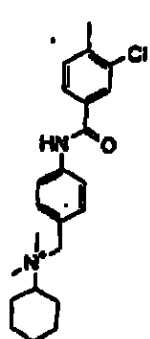
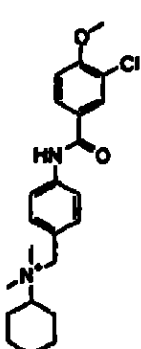
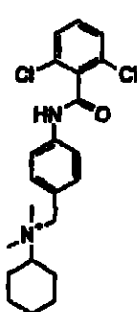
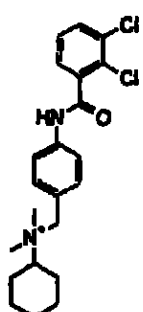
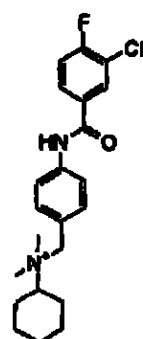
Compuesto 66 Compuesto 67 Compuesto 68 Compuesto 69 Compuesto 70

10



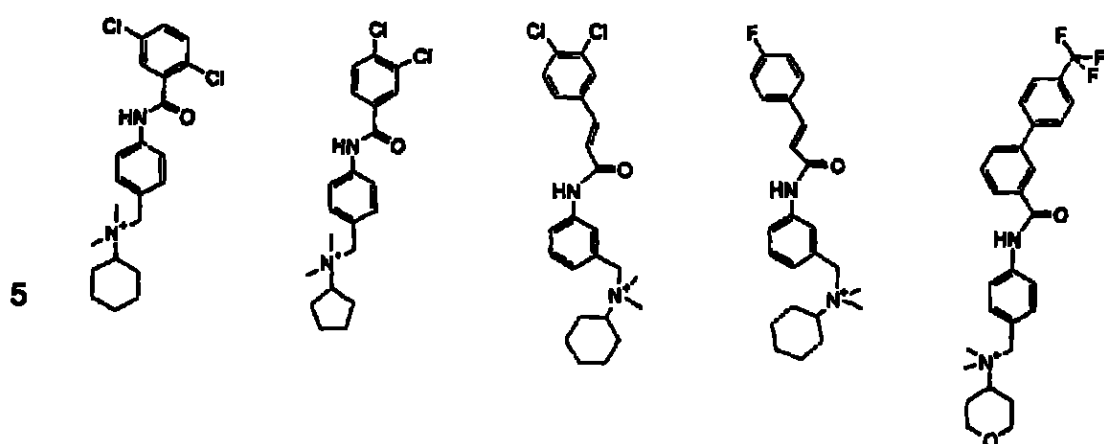
15 Compuesto 71 Compuesto 72 Compuesto 73 Compuesto 74 Compuesto 75

20

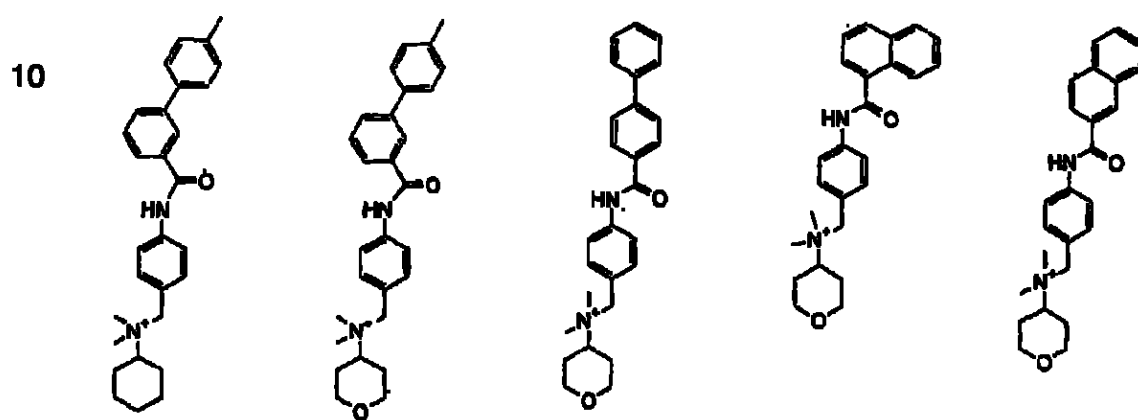


Compuesto 76 Compuesto 77 Compuesto 78 Compuesto 79 Compuesto 80

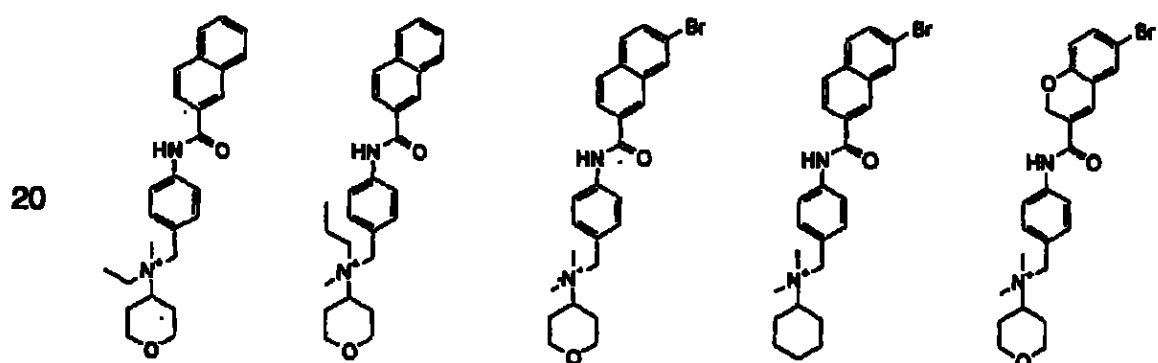
25



Compuesto 81 Compuesto 82 Compuesto 83 Compuesto 84 Compuesto 85

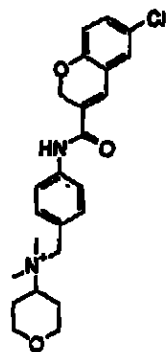


Compuesto 86 Compuesto 87 Compuesto 88 Compuesto 89 Compuesto 90

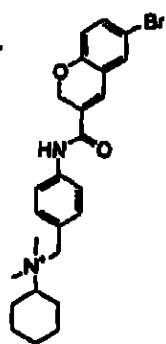


Compuesto 91 Compuesto 92 Compuesto 93 Compuesto 94 Compuesto 95

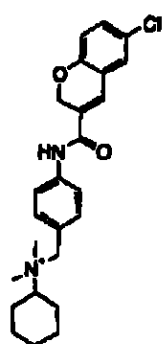
5



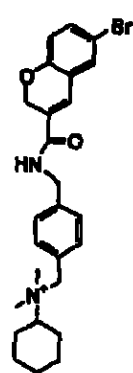
Compuesto 96



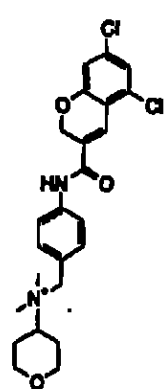
Compuesto 97



Compuesto 98

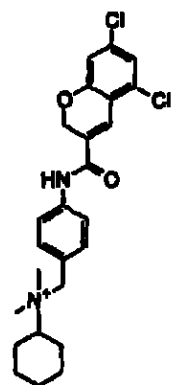


Compuesto 99

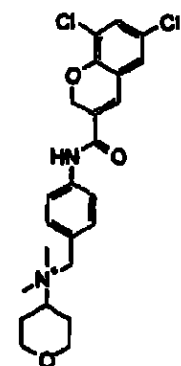


Compuesto 100

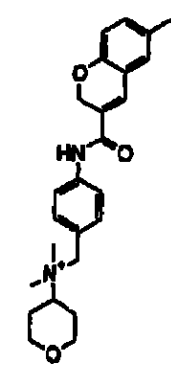
10



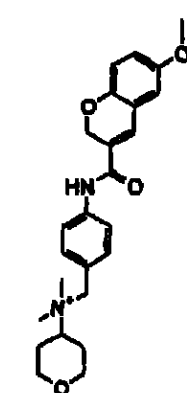
Compuesto 101



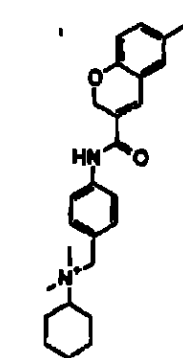
Compuesto 102



Compuesto 103

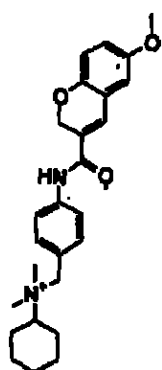


Compuesto 104

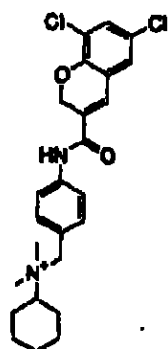


Compuesto 105

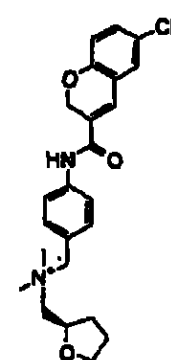
15



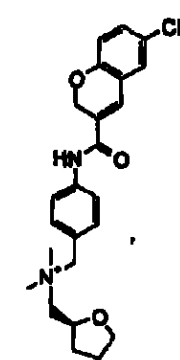
Compuesto 106



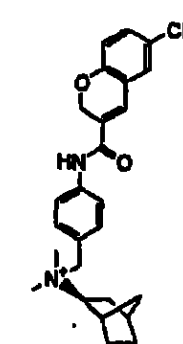
Compuesto 107



Compuesto 108



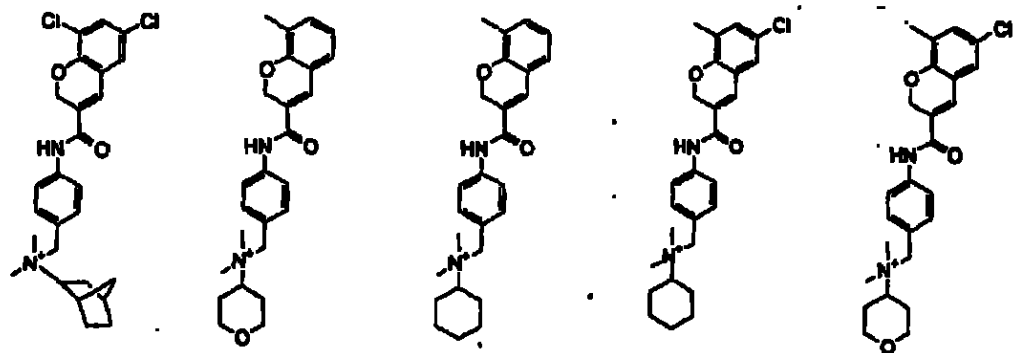
Compuesto 109



Compuesto 110

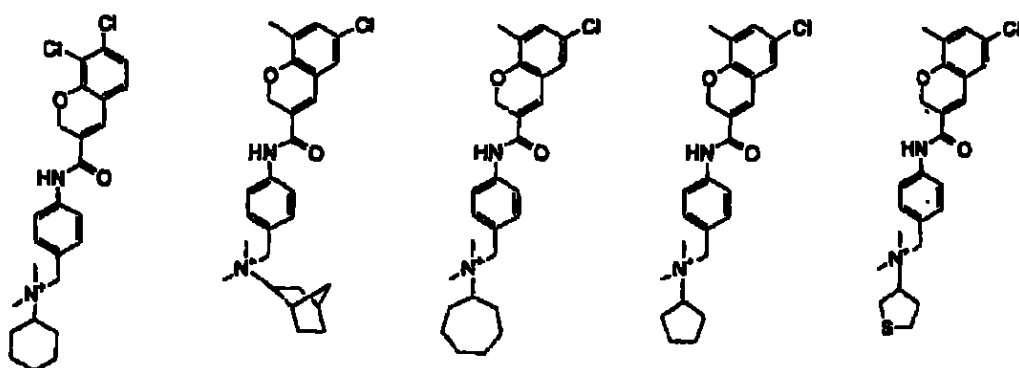
20

5



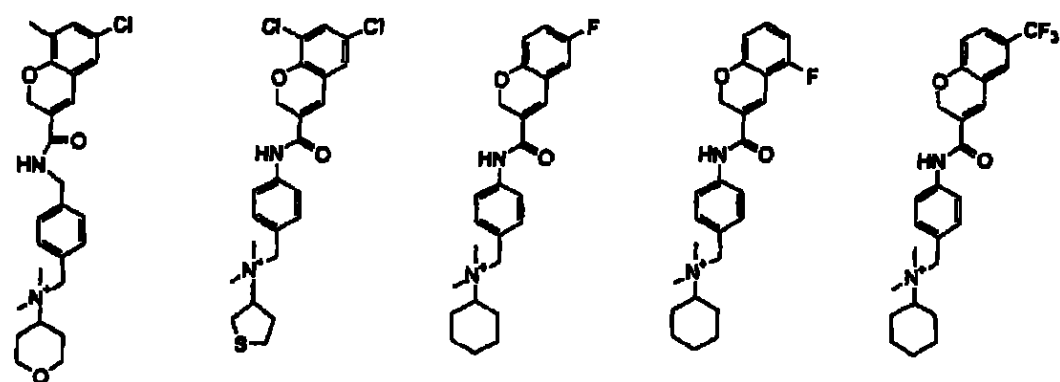
Compuesto 111 Compuesto 112 Compuesto 113 Compuesto 114 Compuesto 115

10



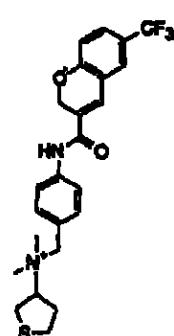
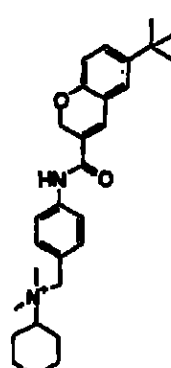
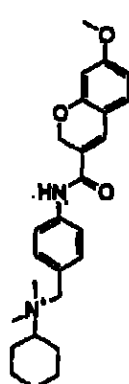
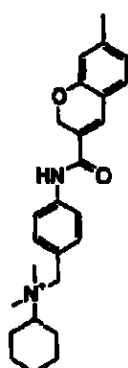
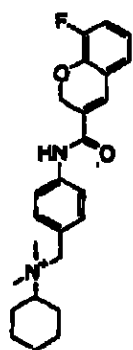
15 Compuesto 116 Compuesto 117 Compuesto 118 Compuesto 119 Compuesto 120

20



Compuesto 121 Compuesto 122 Compuesto 123 Compuesto 124 Compuesto 125

5



Compuesto 126

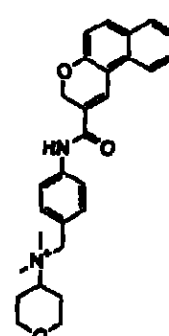
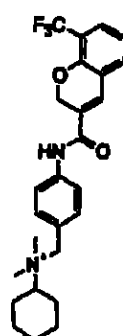
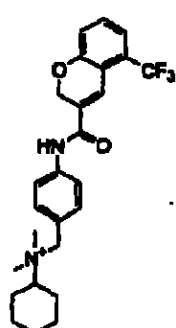
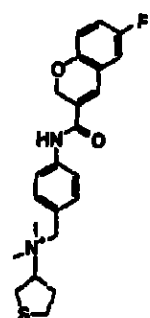
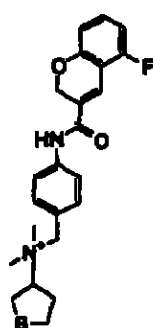
Compuesto 127

Compuesto 128

Compuesto 129

Compuesto 130

10



15

Compuesto 131

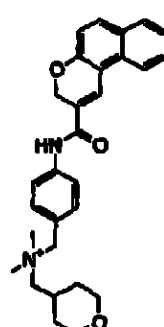
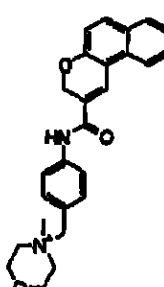
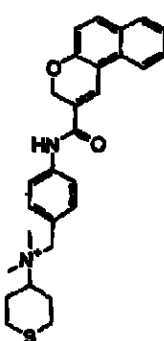
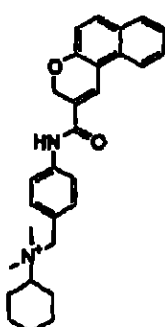
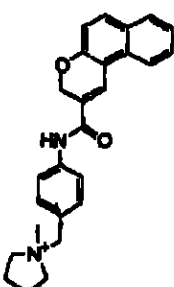
Compuesto 132

Compuesto 133

Compuesto 134

Compuesto 135

20



Compuesto 136

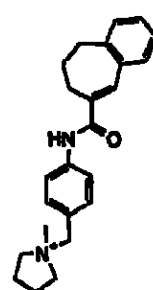
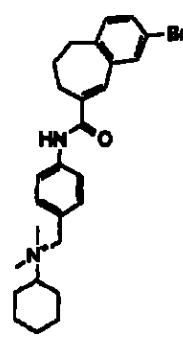
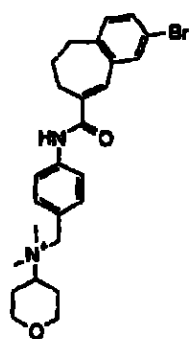
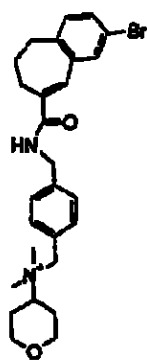
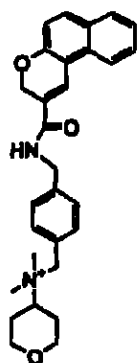
Compuesto 137

Compuesto 138

Compuesto 139

Compuesto 140

5



Compuesto 141

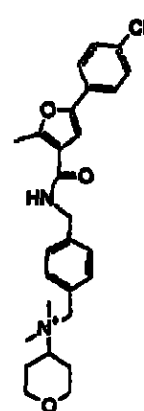
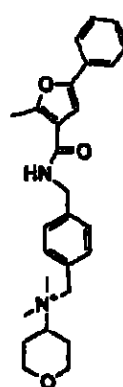
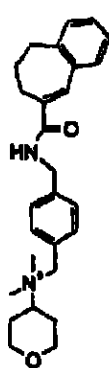
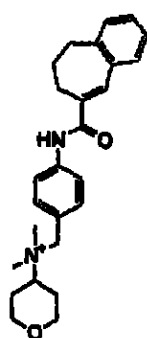
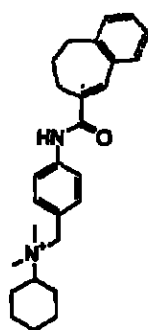
Compuesto 142

Compuesto 143

Compuesto 144

Compuesto 145

10



15

Compuesto 146

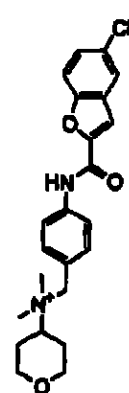
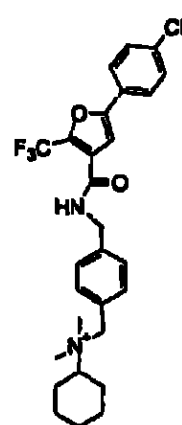
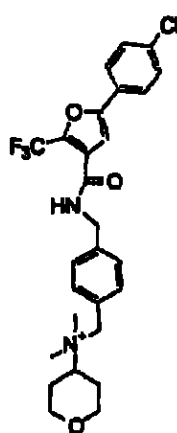
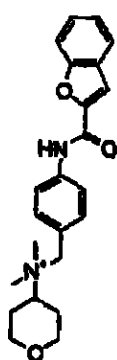
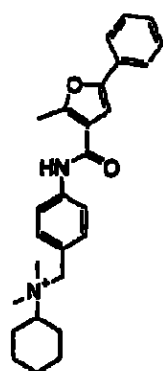
Compuesto 147

Compuesto 148

Compuesto 149

Compuesto 150

20



Compuesto 151

Compuesto 152

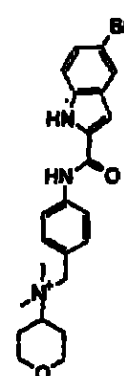
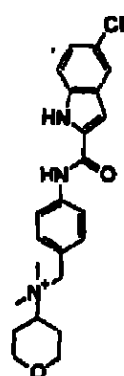
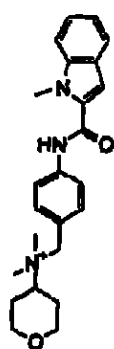
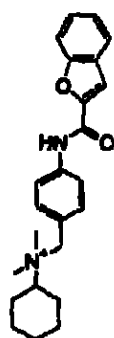
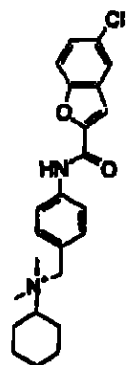
Compuesto 153

Compuesto 154

Compuesto 155

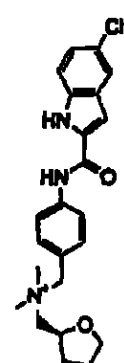
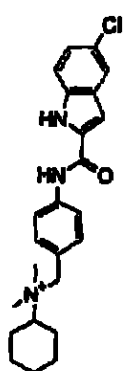
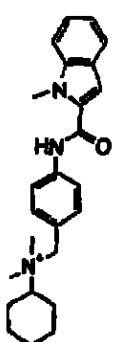
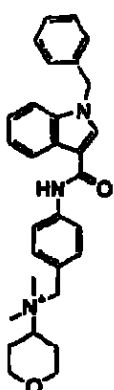
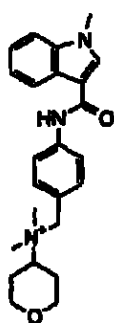
30

5



Compuesto 156 Compuesto 157 Compuesto 158 Compuesto 159 Compuesto 160

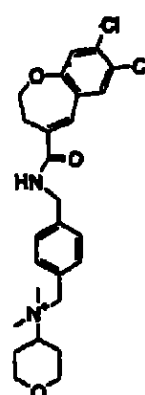
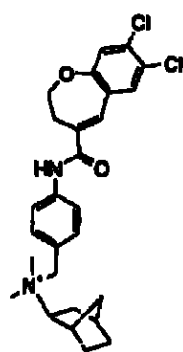
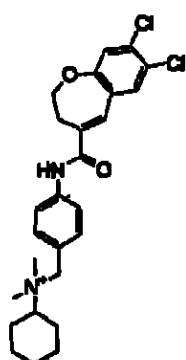
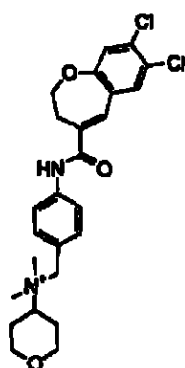
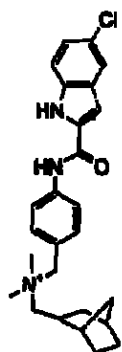
10



15

Compuesto 161 Compuesto 162 Compuesto 163 Compuesto 164 Compuesto 165

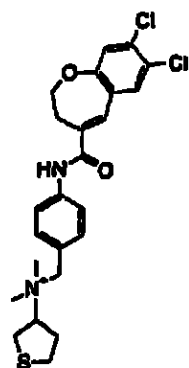
20



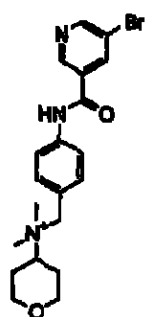
Compuesto 166 Compuesto 167 Compuesto 168 Compuesto 169 Compuesto 170

31

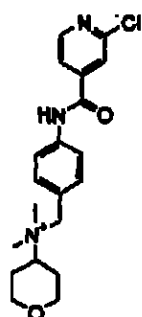
5



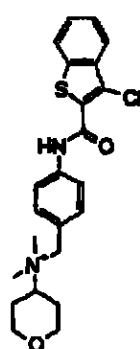
Compuesto 171



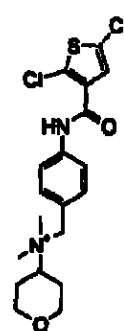
Compuesto 172



Compuesto 173

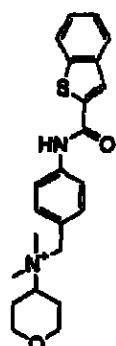


Compuesto 174

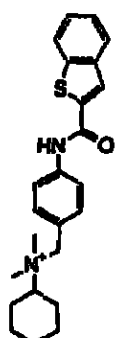


Compuesto 175

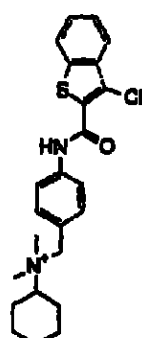
10



Compuesto 176



Compuesto 177

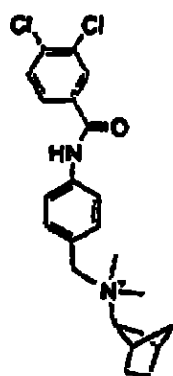


Compuesto 178

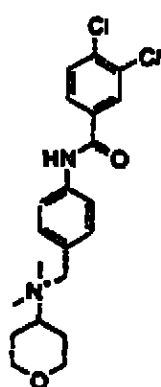
15

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y las formas farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de:

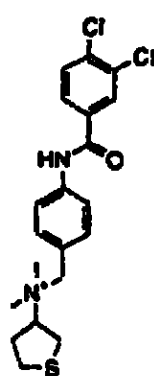
20



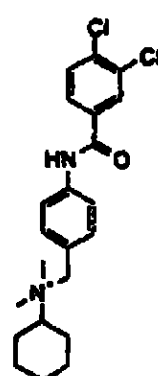
Compuesto 14



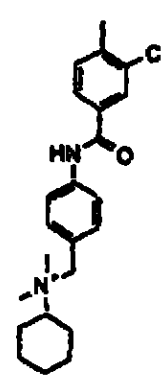
Compuesto 17



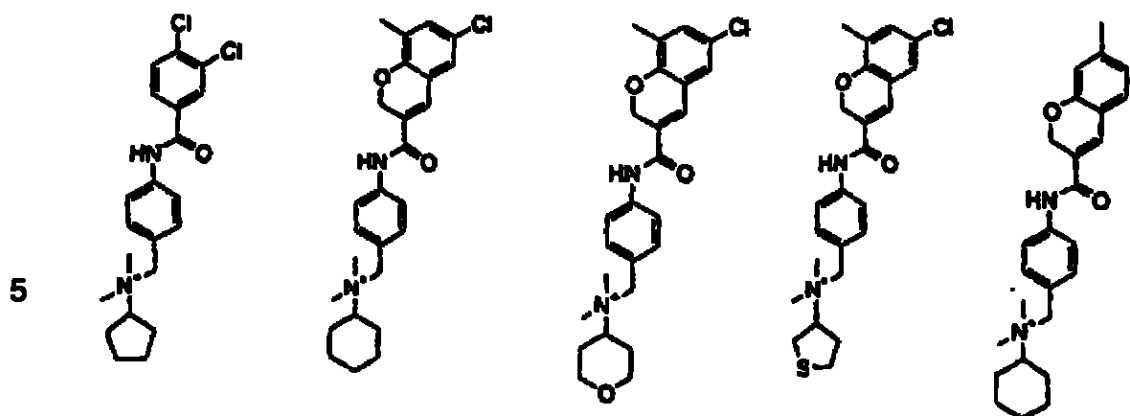
Compuesto 19



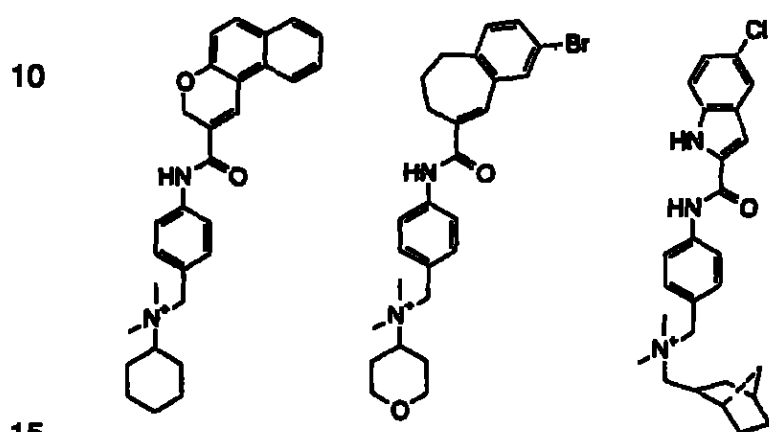
Compuesto 75



Compuesto 80



Compuesto 82 Compuesto 114 Compuesto 115 Compuesto 120 Compuesto 127



Compuesto 137 Compuesto 143 Compuesto 166

Definiciones

Las líneas de enlace dibujadas en un sistema anular de una variable sustituyente, indican que el sustituyente puede unirse a cualquiera de los átomos del anillo sustituibles.

Como se utiliza en la presente, los siguientes términos pretenden tener las siguientes definiciones.

El término "alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal, alifático, saturado, o un sustituyente del grupo enlazante que tiene de 1-8 átomos de carbono, en donde el radical se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono y el grupo enlazante se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono en la cadena. El término incluye, de manera no exclusiva, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y lo similar. Un sustituyente alquilo puede unirse a una molécula de núcleo vía un átomo de carbono terminal o vía un átomo de carbono dentro de la cadena. De manera similar, cualquier número de variables sustituyentes, puede unirse a un sustituyente alquilo cuando se permite por las valencias disponibles. El término "alquilo inferior" significa un sustituyente alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono.

El término "alquenilo" significa un sustituyente alquilo parcialmente no saturado que tiene al menos un enlace doble derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono adyacentes en la cadena. El término incluye, de manera no exclusiva, vinilo, vinilideno, alilo, alilideno, isopropenilo, prenilo, metalilo y lo similar. Un sustituyente alquenilo puede unirse a una molécula de núcleo vía un átomo de carbono terminal o vía un átomo de carbono dentro de la cadena. De manera similar, cualquier número de variables sustituyentes puede unirse a un sustituyente alquenilo cuando se permite por las valencias disponibles. El

término "alquenilo inferior" significa un sustituyente alquenilo que tiene de 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi" significa un radical alquilo o un sustituyente del grupo enlazante unido a través de un átomo enlazante al oxígeno. El
5 término incluye, de manera no exclusiva, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y lo similar. Un sustituyente alcoxi puede unirse a una molécula de núcleo y sustituirse además en donde se permita.

El término "cicloalquilo" significa un radical de un sistema anular de hidrocarburo monocíclico, policíclico o con puentes, saturado o
10 parcialmente no saturado, monovalente, o un sustituyente del grupo enlazante. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono puede designarse por un cicloalquilo de C₃₋₂₀; un anillo de 5 a 15 átomos de carbono puede designarse por un cicloalquilo de C₅₋₁₅; un anillo de 3 a 8 átomos de carbono puede designarse por un cicloalquilo de C₃₋₈ y lo similar. El término incluye, de
15 manera no exclusiva, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1H-indenilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo,
20 biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[3.2.1]octenilo, adamantanilo, octahidro-4,7-metano-1H-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo y lo similar. Un sustituyente cicloalquilo

puede unirse a una molécula de núcleo y sustituirse además en donde se permita.

El término "arilo" significa un radical de un sistema anular de hidrocarbono monocíclico o policíclico de electrones π conjugados, no saturado, o un sustituyente del grupo enlazante de 6, 9, 10 ó 14 átomos de carbono. El término incluye, de manera no exclusiva, fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, antraceno y lo similar. Un sustituyente arilo puede unirse a una molécula de núcleo y sustituirse además en donde se permita.

10 El término "heterociclilo" significa un radical del sistema anular de hidrocarbono monocíclico, policíclico o con puentes, saturado, parcialmente no saturado (tales como aquéllos nombrados con el prefijo dihidro, trihidro, tetrahidro, hexahidro y lo similar) o no saturado, o un sustituyente del grupo enlazante, en donde al menos un átomo de carbono del anillo se ha reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O o S. Un sustituyente heterociclilo incluye además un sistema anular que tiene hasta 4 miembros del anillo de átomos de nitrógeno o un sistema anular que tiene de 0 a 3 miembros del anillo de átomo de nitrógeno y 1 miembro del anillo de átomo de oxígeno o azufre. De manera
15 alterna, hasta dos miembros del anillo adyacentes pueden ser un heteroátomo, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro se selecciona de N, O o S. Un radical heterociclilo se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo carbono o un átomo del anillo de nitrógeno. Un grupo
20

enlazante de heterociclilo se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de dos de cualquiera de un átomo del anillo de carbono o nitrógeno.

Un sustituyente heterociclilo puede unirse a una molécula de núcleo mediante ya sea un miembro del anillo de átomo de carbono o por un miembro del anillo

5 de átomo de nitrógeno, y sustituirse además en donde se permita.

El término heterociclilo incluye, de manera no exclusiva, furanilo, tienilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo (también refiero como 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, 10 pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tetrazolinilo, tetrazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, tiopiranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditiano, tiomorfolinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, piperacinilo, azetidínilo, azepanilo, indolicinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, 1H-indazolilo, 15 benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolicinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalcinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, 2H-cromenilo, 3H-benzo[f]cromenilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiopiranilo, tetrahidro-piridacinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepanilo, 2,3-dihidro-20 benzo[b]oxepinilo, 1,3-benzodioxolilo (también conocido como 1,3-metilendioxifenilo), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (también conocido como 1,4-etilendioxifenilo), benzo-dihidro-furanilo (también conocido como 2,3-dihidro-benzofuranilo), benzo-tetrahidro-piranilo, benzo-dihidro-tienilo, 5,6,7,8-

tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tlenilo, 5,6,7-trihidro-4H-ciclohexa[b]tlenilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tlenilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinio, piperidinio, piperacinio, morfolinio y lo similar.

5 El término "seleccionado de manera independiente", se refiere a dos o más sustituyentes que pueden seleccionarse de un grupo de variables sustituyentes, en donde los sustituyentes seleccionados pueden ser los mismos o diferentes.

10 El término "seleccionado de manera dependiente", se refiere a una o más variables del sustituyente que se especifican en una combinación indicada de sustitución en una molécula del núcleo (por ejemplo, variables que se refieren a grupos de sustituyentes que aparecen en una lista tabular de compuestos).

15 El término "carbonilo" significa un grupo enlazante que tiene la fórmula -C(O)- o -C(=O)-.

El término "tiocarbonilo" significa un grupo enlazante que tiene la fórmula -C(S)- o -C(=S)-.

El término "sulfonilo" significa un grupo enlazante que tiene la fórmula -SO₂-.

20 El término "alcoxicarbonilo" significa un radical que tiene la fórmula -C(O)O-alquilo.

Formas farmacéuticamente aceptables

Las formas farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención pueden, de manera alterna o además a un compuesto de Fórmula (I), comprender una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de
5 Fórmula (I) o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de tal compuesto o sal.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para utilizarse en medicinas, los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente
10 aceptables", no tóxicas. Las formas de la sal farmacéuticamente aceptable aprobadas por la FDA incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, de manera no exclusiva, sales de acetato, bencensulfonato,
15 benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de
20 metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro.

Los ácidos orgánico o inorgánicos también incluyen, y de manera no exclusiva, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, oxálico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

5 Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y de manera no exclusiva, aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propan-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzatina, 1-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaina, colina, bicarbonato de colina, cloruro de
10 colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, t-butoxido de potasio, hidróxido de potasio (acuoso), procaina, quinina, sodio, carbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio (SEH), hidróxido de sodio, trietanolamina (TEA) o zinc.

15 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en la forma de profármacos y metabolitos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En general, tales profármacos y metabolitos serán derivados funcionales de los compuestos que son convertibles fácilmente in vivo a un compuesto activo. El término "profármaco" significa una forma
20 farmacéuticamente aceptable de un derivado funcional de un compuesto de la invención (o una sal del mismo), en donde el profármaco puede ser: 1) un precursor relativamente activo que se convierte in vivo a un componente de profármaco activo; 2) un precursor relativamente inactivo que se convierte in

vivo a un componente de profármaco activo; o 3) un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a la actividad biológica terapéutica después de volverse disponible in vivo (es decir, como un metabolito). Los procedimientos convencionales para la selección y
5 preparación de los derivados del profármaco adecuados se describen en, por ejemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

El término "metabolito" significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado metabólico de un compuesto de la invención (o una sal del mismo), en donde el derivado es un componente relativamente menos
10 activo del compuesto, que contribuye a la actividad biológica terapéutica después de volverse disponible in vivo.

La presente invención también contempla los compuestos de Fórmula (I) en varias formas estereoisoméricas o tautoméricas. La invención abarca todos de tales compuestos que inhiben a CCR2, incluyendo los
15 compuestos activos en la forma de enantiómeros esencialmente puros, mezclas racémicas y tautómeros o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "isómero", se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular, pero difieren en las propiedades físicas y/o químicas. Tales sustancias tienen el mismo número de átomos, pero
20 difieren en la estructura. La diferencia estructural puede ser en la constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para girar el plano de luz polarizada (estereoisómeros).

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica, pero que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son estereoisómeros, en donde un átomo de carbono sustituido de manera asimétrica actúa como un centro quiral. El

5 término "quiral" se refiere a una molécula que no es superponible en su imagen especular, implicando la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares una de la otra y no son superponibles. El término "diastereómero", se refiere a estereoisómeros que

10 no están relacionados como imágenes especulares. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo de carbono quiral. Los símbolos "R*" y "S*" denotan las configuraciones relativas de los sustituyentes alrededor de los átomos de carbono quirales.

El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a un

15 compuesto de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde el compuesto está desprovisto de actividad óptica. El término "actividad óptica", se refiere al grado al cual una molécula quiral o mezcla no racémica de moléculas quirales gira el plano de luz polarizada.

El término "isómero geométrico", se refiere a isómeros que

20 difieren en la orientación de los átomos sustituyentes con relación a un enlace doble carbono-carbono, a un anillo de cicloalquilo o a un sistema bicíclico con puentes. Los átomos sustituyentes (diferentes de H), en cada lado del doble enlace carbono-carbono, pueden estar en la configuración E o Z. En la

configuración "E" o de "silla", los sustituyentes están en lados opuestos con relación al enlace doble carbono-carbono; en la configuración "Z" o "bote", los sustituyentes están orientados en el mismo lado con relación al enlace doble carbono-carbono.

- 5 Los átomos sustituyentes (diferentes de H) unidos a un anillo de hidrocarburo, pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están en el mismo lado con relación al plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos con relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una
- 10 mezcla de especies "cis" y "trans" se designan "cis/trans". Los átomos sustituyentes (diferentes de H) unidos a un sistema bicíclico con puentes, pueden estar en una configuración "endo" o "exo". En la configuración "endo", los sustituyentes unidos a un puente (no una cabeza de puente) apuntan hacia el más grande de los dos puentes restantes; en la configuración "exo",
- 15 los sustituyentes unidos a un puente indican hacia el más pequeño de los dos puentes restantes.

- Se entenderá que los varios estereoisómeros sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención, que están comercialmente disponibles,
- 20 pueden prepararse de manera sintética a partir de materias primas comercialmente disponibles o pueden prepararse como mezclas isoméricas y a continuación obtenerse como isómeros resueltos utilizando técnicas bien conocidas por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica.

Los descriptores isoméricos "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "cis", "trans", "exo" y "endo", en donde se utilizan en la presente, indican configuraciones del átomo con relación a una molécula de núcleo y pretenden utilizarse como se define en la literatura.

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como isómeros individuales ya sea mediante síntesis específica del isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales, incluyen formar la base libre de cada isómero de un par isomérico, utilizando una sal óptimamente activa (seguida por la cristalización
10 fraccionada y la regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido por la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral), o resolviendo una mezcla isomérica de una materia prima o un producto final utilizando varios métodos cromatográficos bien conocidos.

15 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una pluralidad de formas polimórficas o cristalinas amorfas y, por lo tanto, pretenden incluirse en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar una pluralidad de solvatos con agua (es decir, hidratos), o solventes orgánicos comunes, tales también están pretendidos
20 para abarcarse dentro del alcance de esta invención.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas

involucradas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Uso terapéutico

Las formas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo, de acuerdo con la invención, son los antagonistas de CCR2. La composición o medicamento puede contener un compuesto de Fórmula (I), que tiene una constante de inhibición media (IC_{50}) contra MCP-1 que se une a CCR2 de entre aproximadamente 5 μ M a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo, reduce la quimiotaxis del monocito inducida por MCP-1. La composición o medicamento puede contener un compuesto de Fórmula (I)

ST
52

que tiene una CI_{50} para la reducción en la quimiotaxis del monocito inducida por MCP-1 de entre aproximadamente 5 μ M a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo reduce la movilización del calcio intracelular de MCP-1. La composición o medicamento puede contener un compuesto de Fórmula (I) que tiene una CI_{50} para la reducción en la movilización del calcio intracelular inducida por MCP-1 de entre aproximadamente 5 μ M a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 1 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 nM; o aproximadamente 1 nM.

En consecuencia, un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo es útil en un método para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar

al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo.

La presente invención está dirigida a un método para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar
5 al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo.

El término "administrar", con respecto a los métodos de la invención, significa un método para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en la presente con un compuesto
10 de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen administrar una cantidad efectiva del compuesto, composición o medicamento en diferentes tiempos durante el curso de una terapia o de manera concurrente en una forma de combinación. Los métodos de la
15 invención se entiende que abarcan todos los regimenes de tratamiento terapéuticos conocidos.

El término "sujeto" como se utiliza en la presente, significa un animal, típicamente un mamífero, típicamente un humano, típicamente un paciente con un síndrome, trastorno o enfermedad que está asociado con una
20 expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o un paciente con una condición inflamatoria que acompaña los síndromes, trastornos o enfermedades asociados con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

El término "cantidad efectiva", significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que se busca por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o

5 aminorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que está siendo tratado.

La cantidad efectiva de un compuesto de la invención en un método terapéutico tal es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

10 La invención incluye el uso de un compuesto presente para la preparación de una composición o medicamento para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2, en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la composición o medicamento comprende una mezcla de uno o más compuestos de la

15 invención y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

El término "composición", significa un producto que comprende un compuesto de la invención, tal como un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, de manera directa o indirecta de tal

20 combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "medicamento" significa un producto para utilizarse para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2.

El término "portador farmacéuticamente aceptable", significa
5 entidades moleculares y composiciones que son de suficiente pureza y calidad para utilizarse en la formulación de una composición o medicamento de la invención y que, cuando se administran de manera apropiada a un animal o un humano, no producen una reacción adversa, alérgica u otra indeseada. Puesto que el uso humano y veterinario está incluido dentro del
10 alcance de la invención, una formulación farmacéuticamente aceptable incluye una composición o medicamento para uso humano o veterinario.

El término "síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2" significa, de manera no exclusiva, síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con una expresión elevada de MCP-1,
15 sobreexpresión de MCP-1 o condiciones inflamatorias que acompañan los síndromes, trastornos o enfermedades asociados con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

Los términos "expresión elevada de MCP-1" o "sobreexpresión de MCP-1", significan una activación no regulada o sobrerregulada de CCR2
20 como resultado de la unión a MCP-1.

El término "no regulada", significa una activación indeseada de CCR2 en un organismo multicelular, que resulta en daño (tal como incomodidad o una esperanza de vida disminuida) al organismo multicelular.

El término "sobrerregulado" significa: 1) actividad o expresión incrementada o no regulada de CCR2, o 2) expresión incrementada de CCR2 que conduce a una migración indeseada de los monocitos y linfocitos. La existencia de un nivel inapropiado o anormal de MCP-1 o actividad de CCR2, se determina mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los síndromes inflamatorios, trastornos o enfermedades mediados por CCR2 incluyen, de manera no exclusiva, trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, soriasis, artritis soriática, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, nefritis, rechazo de órganos y aloinjertos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, estafilocosis invasiva, inflamación después de cirugía de catarata, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, falla cardíaca crónica, angiostenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de la vejiga, mama, cérvix, colon, pulmón, próstata o estómago.

El término "uveítis" se refiere generalmente a cualquier enfermedad inflamatoria que involucra el ojo. La uveítis puede dividirse en

subtipos clínicamente distintos basados en la parte del ojo en la cual la enfermedad está presente (los porcentajes corresponden a pacientes que se sabe se ajustan a estas categorías): anterior (51%), intermedia (13%), posterior (20%), o panuveítis (16%) y de acuerdo con el curso de la enfermedad, como aguda (16%), recurrente (26%), o crónica (58%). Aquellos con uveítis anterior (~19%) eventualmente desarrollan un daño irreparable de la visión a pesar del tratamiento agresivo, tal como ceguera unilateral (9%), ceguera bilateral (2%), o disminución de la visión unilateral o bilateral (8%). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero las causas conocidas incluyen infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus y lo similar) o el desarrollo como un componente de un trastorno inflamatorio y/o autoinmune sistémico (por ejemplo, RA juvenil, espondiloartropatías asociadas con HLA-B27, sarcoidosis y lo similar).

Los pacientes con uveítis anterior tienen presente MCP-1 en grandes cantidades en el humor acuoso del ojo. La cantidad de MCP-1 se correlaciona con la severidad de los síntomas clínicos y el número grande de células mononucleares presentes en el infiltrado celular. La uveítis también es una complicación potencial que resulta de cirugía de cataratas y el uso profiláctico de antibióticos y corticosteroides es común para tales pacientes. Actualmente, la mayoría de los pacientes con uveítis anterior se tratan primero con corticosteroides tópicos. Los esteroides inyectados u orales pueden utilizarse en casos severos, o si la enfermedad es recurrente o crónica. Si los esteroides son inefectivos, se utilizan agentes inmunosupresores (por

ejemplo, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y lo similar), particularmente si la visión del paciente está en peligro. Todos estos fármacos tienen efectos laterales potencialmente severos, particularmente en niños, y hay un acuerdo general de que hay una necesidad médica no
5 satisfecha para sustitutos de esteroides seguros y efectivos o agentes suplementarios a los esteroides.

Un ejemplo de la invención es un método para prevenir, tratar o aminorar los trastornos oftálmicos mediados por CCR2 (tales como uveítis, conjuntivitis alérgica y lo similar), artritis reumatoide, soriasis, artritis soriática,
10 dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales (tales como periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías y lo similar), en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo.

15 Otro ejemplo de la invención es un método para prevenir, tratar o aminorar la uveítis mediada por CCR2, en donde la uveítis incluye, de manera no exclusiva, uveítis aguda, recurrente o crónica (tal como uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior, panuveítis y lo similar), en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad
20 efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo.

Un ejemplo de la invención es un método para prevenir, tratar o aminorar la uveítis aguda, uveítis recurrente, uveítis crónica, conjuntivitis

alérgica, artritis reumatoide, soriasis, artritis soriática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgica, periodonitis, gingivitis o enfermedad de las encías mediados por CCR2, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al
5 sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo.

La invención incluye un método para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una
10 cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo, en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios (tales como moléculas pequeñas, antibióticos, corticosteroides, esteroides y lo similar), agentes antiinfecciosos o agentes Inmunosupresores.

15 El término "terapia de combinación" se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo, en combinación con un agente antiinflamatorio, antiinfeccioso o inmunosupresor, para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2.

20 Para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2, utilizando un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento del mismo, y un agente antiinflamatorio, antiinfeccioso o inmunosupresor en una terapia de

combinación, incluye, de manera no exclusiva, la coadministración del compuesto y el agente, la administración secuencial del compuesto y el agente, la administración de una composición que contiene el compuesto y el agente o la administración simultánea de composiciones separadas que
5 contienen el compuesto y el agente.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención incluye una composición o medicamento farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos presentes y un
10 portador farmacéuticamente aceptable opcional.

La presente invención incluye además, un procedimiento para hacer una composición o medicamento farmacéutico que comprende mezclar uno o más de los compuestos presentes y un portador farmacéuticamente aceptable opcional; e incluye aquellas composiciones o medicamentos que
15 resultan de tal procedimiento. Los procedimientos contemplados incluyen tanto técnicas farmacéuticas convencionales como no convencionales.

La composición o medicamento pueden tomar una amplia variedad de formas para efectuar el modo de administración de manera ocular, intranasal (mediante inhalación o insuflación), sublingual, oral,
20 parenteral o rectal incluyendo, de manera no exclusiva, ocular (vía un dispositivo de suministro, tal como lentes de contacto y lo similar), intranasal (vía un dispositivo de suministro), transdérmica, tópica con o sin oclusión,

intravenosa (tanto bolo como infusión), inyección (de manera intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral) y lo similar.

La composición o medicamento puede estar en una unidad de dosificación tal como una tableta, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, portador biodegradable, resina de intercambio de iones, solución estéril y lo similar (facilitando la liberación inmediata, la liberación cronometrada o la liberación sostenida), solución o suspensión parenteral, aerosol dosificado o rocío líquido, gotas, ampollas, dispositivo autoinyector o supositorio.

Las composiciones o medicamentos adecuados para la administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, tabletas, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una que incluye formulaciones de liberación inmediata, liberación cronometrada y liberación sostenida), gránulos y polvos y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración nasal incluyen soluciones estériles o dispositivos de suministro nasal. Las formas útiles para la administración ocular incluyen soluciones estériles o dispositivos de suministro ocular. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

De manera alterna, la composición o medicamento puede administrarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular (por ejemplo, una forma de sal), o para proporcionar

una solución para la administración nasal u ocular (por ejemplo, sal de amonio cuaternario).

La forma de dosificación (tableta, cápsula, polvo, solución, lentes de contacto, parche, liposoma, resina de intercambio de iones, supositorio, cucharadita y lo similar), que contiene la composición o medicamento de la misma, contiene una cantidad efectiva del ingrediente activo necesario para proporcionar un efecto terapéutico.

La composición o medicamento puede contener una cantidad efectiva de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 5000 mg (de manera preferida, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500 mg) de un compuesto de la presente invención, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado para un sujeto en necesidad.

Un intervalo contemplado de la cantidad efectiva incluye de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Un intervalo contemplado también incluye de aproximadamente 0.003 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Otro intervalo contemplado incluye de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal por día. La composición o medicamento puede administrarse de acuerdo con un régimen de dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día.

Para la administración oral, la composición o medicamento está, de manera preferida, en la forma de una tableta que contiene, por ejemplo,

0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado. Las dosificaciones óptimas variarán dependiendo de factores asociados con el paciente particular siendo tratado

5 (por ejemplo, edad, peso, dieta y tiempo de administración), la severidad de la condición siendo tratada, el compuesto siendo empleado, el modo de administración y la concentración de la preparación. El uso de la administración diaria o dosificación postperiódica puede emplearse.

Para la administración ocular, la composición está de manera

10 preferida en la forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan de manera preferida como formulaciones de gotas para ojos y se llenan en recipientes apropiados para facilitar la administración al ojo, por ejemplo, un gotero equipado con una pipeta adecuada. De manera preferida, las composiciones son estériles y basadas en agua, utilizando agua

15 purificada. Además del compuesto de la invención, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un tensioactivo tal como un éster de ácido graso de polioxietileno; b) agentes espesantes tales como celulosa, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, polímeros de polivinilo y polivinilpirrolidonas, típicamente a una concentración en el intervalo de

20 aproximadamente 0.05 a aproximadamente 5.0% (peso/volumen); c) (como una alternativa a, o además de almacenar la composición en un recipiente que contiene nitrógeno y opcionalmente que incluya un absorbedor de oxígeno libre tal como Fe), un antioxidante tal como hidroxianisol butilado, ácido

ascórbico, tiosulfato de sodio o hidroxitolueno butilado a una concentración de aproximadamente 0.00005 a aproximadamente 0.1% (peso/volumen); d) etanol a una concentración de aproximadamente 0.01 a 0.5% (peso/volumen); y e) otros excipientes tales como un agente isotónico, amortiguador, 5 conservador y/o un agente que controla el pH. El pH de la composición oftálmica está de manera deseable dentro del intervalo de 4 a 8.

Métodos sintéticos

Los compuestos representativos de la presente invención 10 pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas de reacción sintéticos generales descritos a continuación, y se ilustran más particularmente en los ejemplos específicos que siguen. Los esquemas de reacción generales y los ejemplos específicos se ofrecen a manera de ilustración; la invención no debe considerarse como que está limitada por las reacciones químicas y 15 condiciones expresadas. Los métodos para preparar las varias materias primas utilizadas en los esquemas de reacción y los ejemplos, están dentro de la habilidad de personas versadas en la técnica. Todos los productos químicos comercialmente disponibles se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Los componentes del 20 equipo particular utilizado en los ejemplos tales como recipientes de reacción y lo similar, también están comercialmente disponibles.

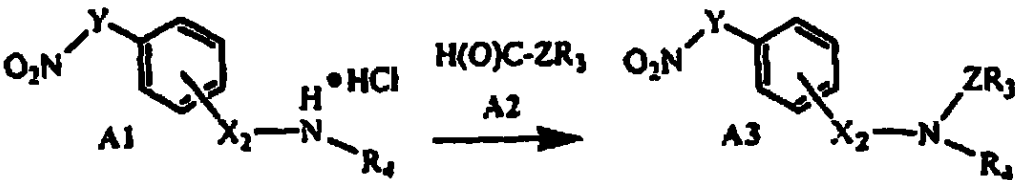
Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

65

	Cpd	Compuesto
	Boc	ter-butoxi carbonilo o t-butoxi carbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di-t-butilo
	conc.	concentrado
5	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	DMAP	(4,4-dimetilamino)-piridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
10	EDIC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	etoxi-etano o éter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	HCOH	formaldehído
15	HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	Mel o CH ₃ I	yoduro de metilo
	MeOH	metanol
	min(s)/hr(s)/d(s)	minuto(s)/hora(s)/día(s)
	Pd(dppf) ₂	{[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)}
20	RT/rt/r.t.	temperatura ambiente
	NaB(OAc) ₃ H	triacetoxiborohidruro de sodio
	TEA o Et ₃ N	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano

ESQUEMA DE REACCION A

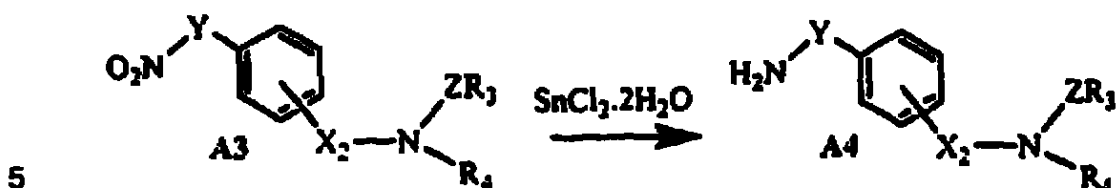
El método sintético proporcionado por el Esquema de Reacción A, dependiendo de las materias primas utilizadas o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se utiliza para preparar un compuesto de Fórmula (I).



Una mezcla de un clorhidrato de nitrofenilamina, Compuesto A1 y una solución de un aldehído o cetona, Compuesto A2 (en un solvente tal como CH₂Cl₂ y lo similar), se enfría a 0°C, a continuación se agrega Et₃N seguido por NaB(OAc)₃H. La suspensión resultante se agita y se deja calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8-12 horas (adaptado de Shiroshi, et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2049).

Un aldehído (tal como formaldehído y lo similar) en solución acuosa se agrega, seguido por NaB(OAc)₃H agregado en una porción, mientras que se enfría el recipiente de reacción con hielo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas, a continuación se hace básica (utilizando una solución de NaOH 2N y lo similar) y se extrae (con un solvente tal como CH₂Cl₂ y lo similar). La capa orgánica se lava utilizando salmuera, a continuación se separa y seca sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtra y el solvente se elimina in vacuo para

proporcionar nitrofenilamina disustituida, Compuesto A3 (adaptado de Hashimoto et al., *Org. Proc. R&D*, 2002, 6, 70).

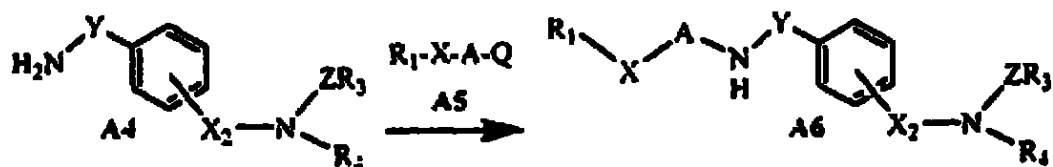


SnCl₂·2H₂O en HCl concentrado se agrega en porciones pequeñas a una solución del Compuesto A3 (en un solvente tal como THF y lo similar) a temperatura ambiente. La reacción levemente exotérmica se mantiene a temperatura ambiente utilizando un baño de agua enfriado con hielo y se agita durante aproximadamente 1 hora. El matraz de fondo redondo que contiene la mezcla de reacción se coloca en un baño de agua tibia durante aproximadamente 30 minutos para permitir que la reacción termine. La mezcla se diluye secuencialmente con un solvente (tal como THF y lo similar) y agua, a continuación se hace básica (utilizando una solución de NaOH 2N y lo similar). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae (utilizando un solvente tal como Et₂O y lo similar). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, a continuación se filtraron y el solvente se eliminó in vacuo. El sólido obtenido se secó además (prensando el sólido en una superficie absorbente tal como papel filtro), para proporcionar una aminofenilamina disustituida, Compuesto A4

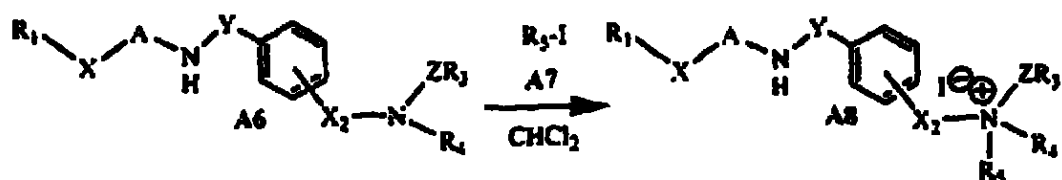
10

15

20



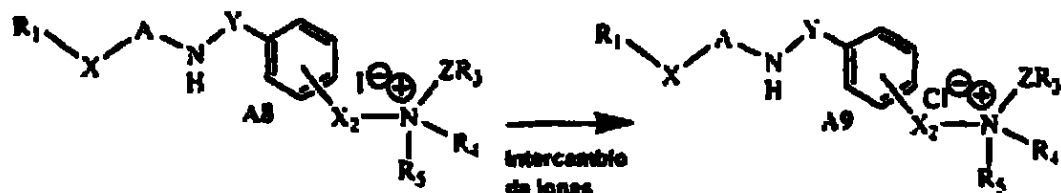
Una solución del compuesto A5 sustituido con R_1 (en donde Q representa un grupo saliente tal como cloruro o hidroxilo), se agrega gota a gota vía un embudo de goteo durante un periodo de aproximadamente 20 minutos a una solución del Compuesto A4 (en una mezcla de solvente tal como Et_3N en THF y lo similar). La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 8-12 horas, a continuación se hace básica (utilizando una solución de NaOH 2N y lo similar). Las capas orgánica y acuosa se extraen de manera separada (utilizando un solvente tal como EtOAc y lo similar). La capa orgánica se lava con salmuera, a continuación se seca (utilizando MgSO_4 , Na_2SO_4 y lo similar) y se filtra. El solvente se elimina in vacuo para proporcionar un producto crudo que puede purificarse mediante cromatografía instantánea en columna (en una relación de solvente de 15:1 de $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ a 6:1 de $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$), o TLC preparativa (utilizando una mezcla de solvente en una relación de $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$), para proporcionar una benzamida sustituida, Compuesto A6.



Un Compuesto A7 de yodo sustituido con R_5 se agrega a una solución del Compuesto A6 (en una mezcla de solvente tal como acetona y acetonitrilo y lo similar) a temperatura ambiente. La solución resultante se agita durante aproximadamente 8-12 horas para formar un precipitado. El

solvente se elimina in vacuo y el sólido se lava secuencialmente (utilizando EtOAc y Et₂O y lo similar), a continuación se seca en un horno a vacío durante aproximadamente 12 horas para proporcionar una sal cuaternaria del Compuesto A8.

5



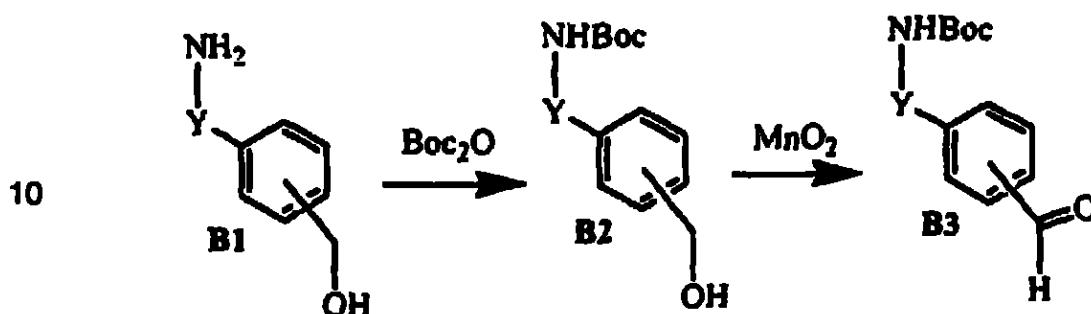
Una solución del Compuesto A8 (en una mezcla de relación de solvente:agua tal como 1:1 de MeOH:H₂O), se pasa a través de una columna empacada con una resina de intercambio de iones (tal como ~300 g de resina de intercambio de aniones grado analítico de Bio-Rad AG 1-X8, 50-100 mallas, forma de cloruro) en un matraz. La columna se lava a continuación (tal como con MeOH y lo similar) y los solventes (tal como acetona y Et₂O y lo similar), se agregan al producto filtrado en el matraz. El solvente se elimina in vacuo y el producto se seca en un horno a vacío durante aproximadamente 8-12 horas para proporcionar un Compuesto A9 objetivo de Fórmula (I), en donde R₂ es N⁺(R₄R₅)-ZR₃ y formas de sales aniónicas farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

15

ESQUEMA DE REACCION B

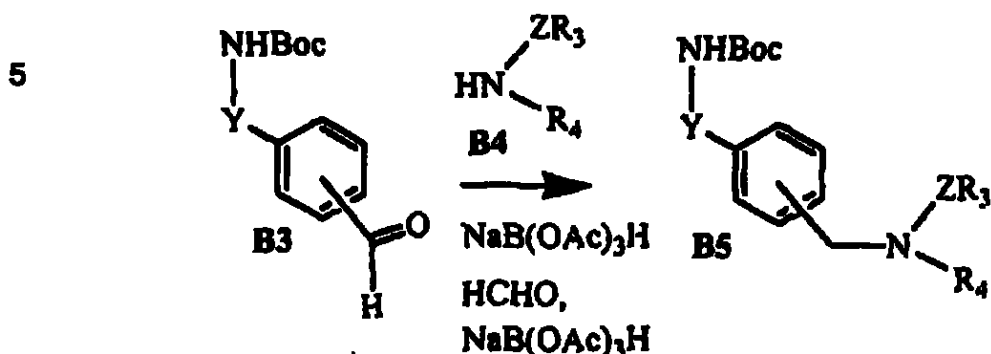
El método sintético proporcionado por el Esquema de Reacción B, dependiendo de las materias primas utilizadas o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se utiliza como una alternativa al Esquema de Reacción A para preparar un compuesto de Fórmula (I).



Se agrega dicarbonato de di-t-butilo en una porción a temperatura ambiente a una solución del Compuesto B1 (en un solvente tal como CH₂Cl₂ y lo similar), y la solución se agita durante aproximadamente 48 horas. La mezcla de reacción se lava secuencialmente con una solución ácida (utilizando una solución de ácido cítrico al 10% y lo similar) y salmuera. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El solvente se elimina in vacuo para proporcionar un Compuesto B2 protegido, que se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional. Un reactivo (tal como MnO₂ y lo similar), se agrega a una solución del Compuesto B2 (en un solvente tal como cloroformo y lo similar), para formar una suspensión negra, que se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 8-12 horas, a continuación

70
71

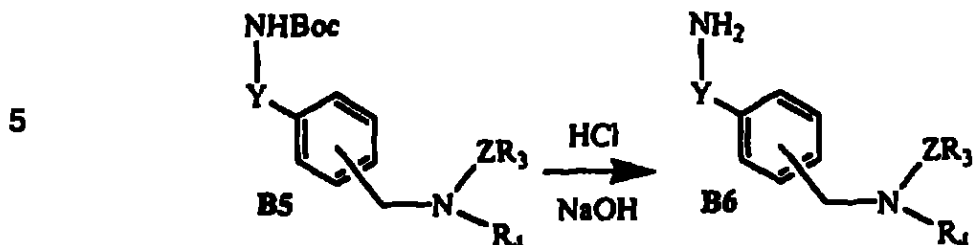
se filtra a través de una almohadilla de celite. El solvente se evaporó in vacuo para proporcionar el Compuesto B3, que se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.



10 Se agrega NaB(OAc)₃H a una mezcla del Compuesto B3 y el
Compuesto B4 (en un solvente tal como CH₂Cl₂ y lo similar), y la suspensión
se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo. Después de
que la reacción está completa, un aldehído (tal como formaldehído y lo similar)
en solución acuosa se agrega, seguido por NaB(OAc)₃H agregado en una
15 porción, mientras que el recipiente de reacción se enfría con hielo. La mezcla
de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 12
horas, a continuación se hace básica (utilizando una solución de NaOH 2N y
lo similar) y se extrae (con un solvente tal como CH₂Cl₂ y lo similar). La capa
orgánica se lava utilizando salmuera, a continuación se separa y seca sobre
20 Na₂SO₄. El agente secante se filtra y el solvente se elimina in vacuo para
proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en
columna (utilizando una relación de eluyente de aproximadamente 4:1 y una

72

mezcla de solvente tal como $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ y lo similar), para proporcionar una fenilamina disustituida, Compuesto B5.



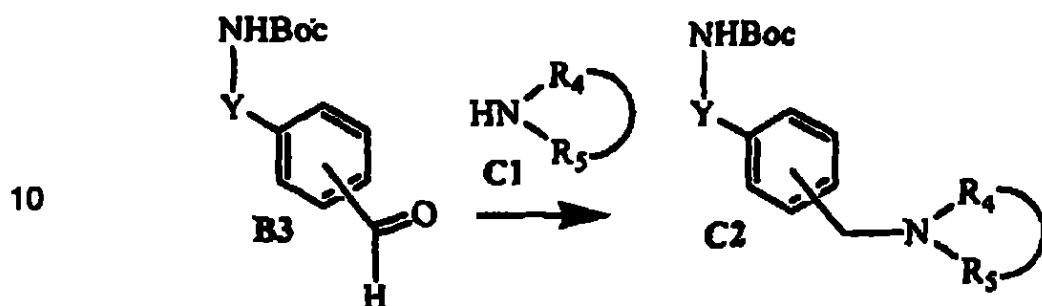
Una solución de HCl (en un solvente tal como dioxano y lo similar), se agregó a una solución del Compuesto B5 (en un solvente tal como CH_2Cl_2 y lo similar), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. El solvente se eliminó y el residuo se hace básico (utilizando una base tal como una solución de NaOH 2N), a continuación se extrajo (con un solvente tal como EtOAc). La capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar un Compuesto B6.

En consecuencia, utilizando el procedimiento del Esquema de Reacción A para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto B6 se utiliza en lugar el Compuesto A4 y prosigue para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I), en donde X2 es $-\text{CH}_2-$ y formas de sal aniónica farmacéuticamente aceptables del mismo.

72
73

ESQUEMA DE REACCION C

El método sintético proporcionado por el Esquema de Reacción C, dependiendo de las materias primas utilizadas o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se utiliza como una alternativa al Esquema de Reacción B para preparar un compuesto de Fórmula (I).

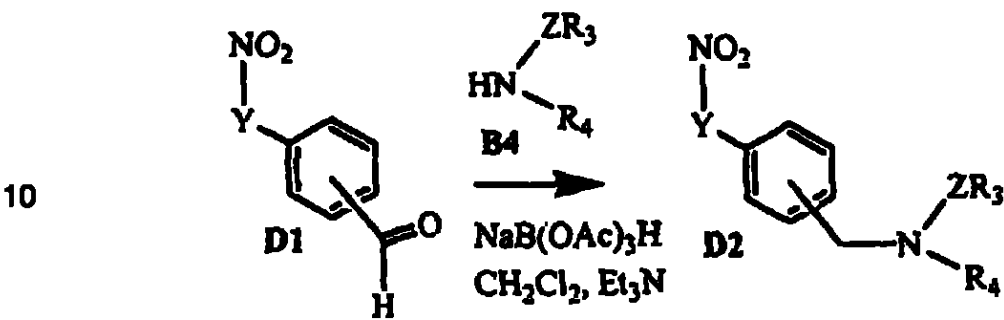


Utilizando el procedimiento del Esquema de Reacción B, el Compuesto C1 se utilizó en lugar del Compuesto B4 y se acopló con el Compuesto B3 para proporcionar el Compuesto C2.

En consecuencia, utilizando el procedimiento del Esquema de Reacción B para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto C2 se utiliza en lugar del Compuesto B5 y prosigue para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I), en donde X₂ es -CH₂- y R₄ y R₅ se toman junto con el átomo de nitrógeno de Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo y formas de sal aniónica farmacéuticamente aceptables del mismo.

ESQUEMA DE REACCION D

El método sintético proporcionado por el Esquema de Reacción D, dependiendo de las materias primas utilizadas o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se utiliza como una alternativa al Esquema de Reacción A o B para preparar un compuesto de Fórmula (I).

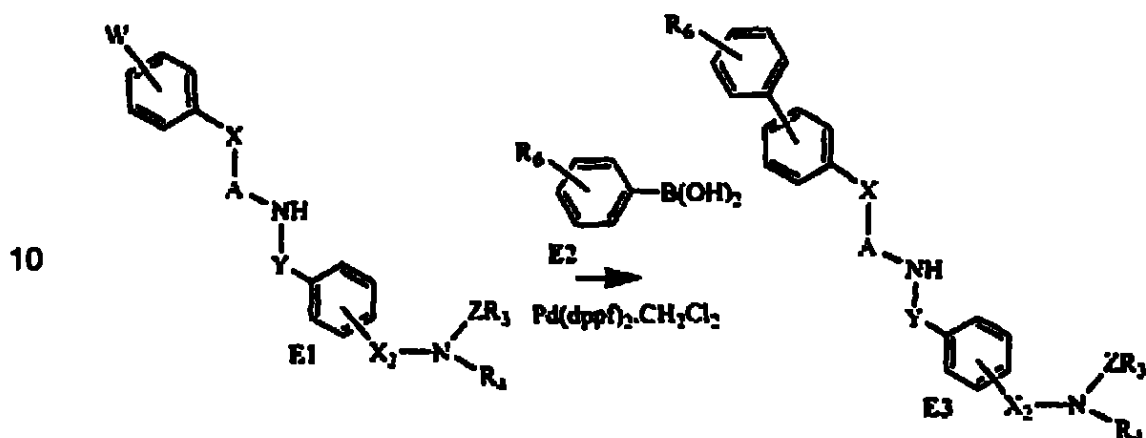


Utilizando el procedimiento del Esquema de Reacción B, el Compuesto D1 y el Compuesto B4 se acoplan para proporcionar el Compuesto D2.

En consecuencia, utilizando el procedimiento del Esquema de Reacción A para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto D2 se utiliza en lugar del Compuesto A3 y prosigue para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I), en donde X₂ es -CH₂- y formas de la sal aniónica farmacéuticamente aceptable del mismo.

ESQUEMA DE REACCION E

El método sintético proporcionado por el Esquema de Reacción E, dependiendo de las materias primas utilizadas o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se utiliza para preparar un compuesto de Fórmula (I).



El Compuesto E1 (en donde W es un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno), se hizo reaccionar con el Compuesto E2 para proporcionar un Compuesto E3 sustituido adicional, en donde R₆ es hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno.

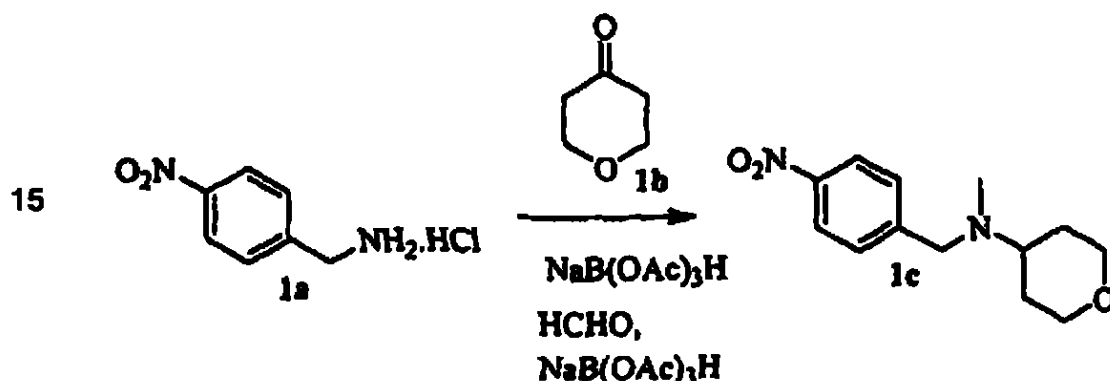
Para proporcionar los compuestos adicionales de la presente Invención, el Compuesto J3 se utilizó para reemplazar el Compuesto A6 y prosiguió utilizando el método del Esquema de Reacción A para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I) y formas de la sal aniónica farmacéuticamente aceptable del mismo.

En consecuencia, utilizando el procedimiento del Esquema de Reacción A para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto E3 se utiliza en lugar del Compuesto A6 y prosigue para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I) y formas de la sal aniónica farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se define además con referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser ilustrativos y no limitantes.

EJEMPLO 1

10 Cloruro de [4-(3,4-dicloro-benzilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Compuesto 17)



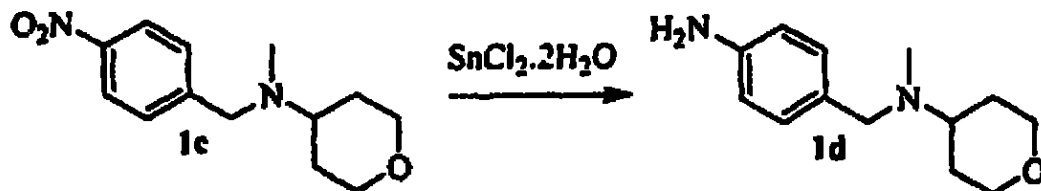
Después de enfriar una mezcla del clorhidrato de 4-nitrobencilamina, Compuesto 1a, (22.12 mmoles, 4.18 g) y la tetrahidro-4H-piran-4-ona, Compuesto 1b (22.25 mmoles, 2.48 g) en CH_2Cl_2 (50 mL) a 0°C , se agregó Et_3N (22.43 mmoles, 3.13 mL), seguido por $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (31.0 mmoles, 6.58 g). La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura

ambiente con agitación durante la noche. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la formación del producto (MS m/e 237, 100%). Esta porción del procedimiento del Ejemplo 1 se adaptó de Shiroshi, et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2049.

- 5 Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 24.32 mmoles, 1.98 mL) se combinó con el Compuesto 1c, seguido por NaB(OAc)₃H (31.0 mmoles, 6.58 g) agregado en una porción bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, a continuación se hizo básica utilizando una solución de NaOH 2N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó en vacuo para proporcionar la metil-(4-nitro-bencil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 1c como un aceite espeso anaranjado-amarillo (5.58 g), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Esta porción del procedimiento del Ejemplo 1 se adaptó de Hashimoto et al., Org. Proc. R&D, 15 2002, 6, 70. MS m/e 251 (M⁺H, 100%);

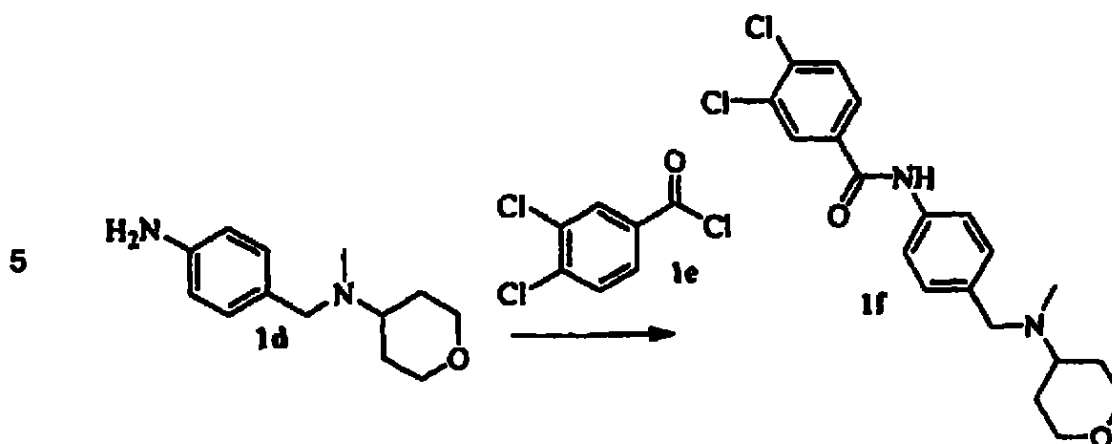
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.82 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 3.2 Hz, J = 11.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

20



$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (71.2 mmoles, 16.07 g) en HCl concentrado (14 mL) se agregó en pequeñas porciones a una solución del Compuesto 1c (22.12 mmoles, 5.58 g) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. Se observó una leve exoterma y la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua enfriado con sólo suficiente hielo para mantener la temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó durante 1 hora. El análisis con TLC [9:1 de CH_2Cl_2 :MeOH; R_f 0.6 (Compuesto 1c) y R_f 0.2 (Compuesto 1d)] mostró una traza de la materia prima (Compuesto 1c). El matraz de fondo redondo que contiene la mezcla de reacción se colocó entonces en un baño de agua tibia durante 30 minutos para permitir que la reacción se termine. La mezcla se diluyó con THF (50 mL) y agua (30 mL) y se hizo básica con una solución de NaOH 2N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 X 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó in vacuo para obtener la (4-amino-bencil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 1d como un sólido amarillo pálido. El sólido se secó además prensándolo en un papel filtro para obtener el producto como un polvo blanco mate (4.22 g, 86% de rendimiento en 3 pasos). MS m/e 221 (M^+H , 100%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.70 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.50-2.61 (m, 1H), 3.29 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.54 (amplio, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

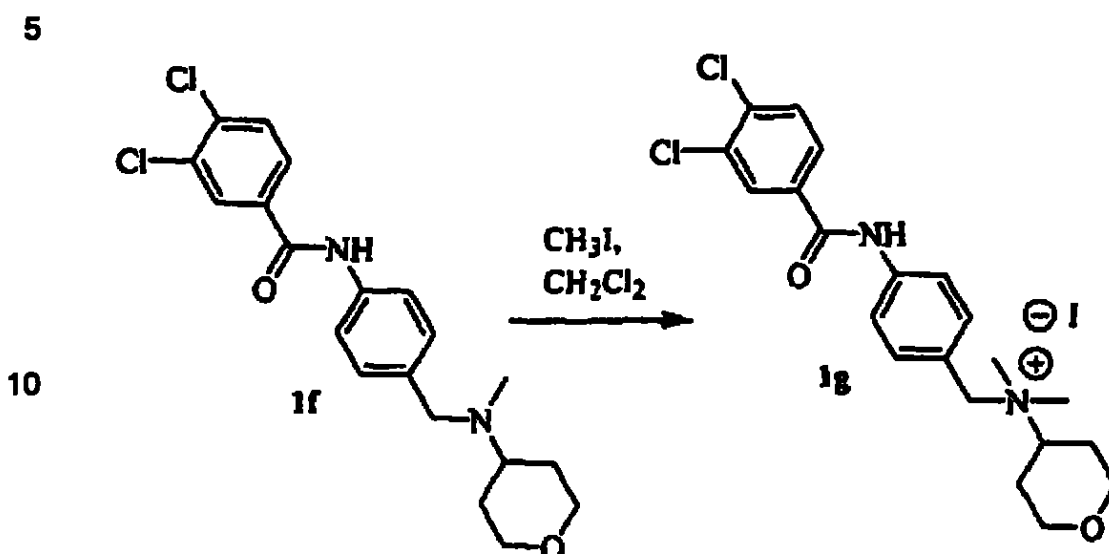


Una solución del cloruro de 3,4-diclorobenzilo, Compuesto 1e
10 (14.4 mmoles, 3.01 g) se agregó gota a gota vía un embudo de goteo durante
20 minutos a una solución del Compuesto 1d (13.64 mmoles, 3.0 g) y Et₃N
(27.28 mmoles, 3.8 mL) en THF (100 mL) a 0°C. La suspensión resultante se
dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se hizo
básica utilizando una solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (100 mL).
15 La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas se
lavarón con salmuera, a continuación se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron.
El solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la 3,4-dicloro-N-(4-[[metil-
(tetrahydro-piran-4-il)-amino]-metil]]-fenil)-benzamida, Compuesto 1f como un
sólido amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea en
20 columna (15:1 de EtOAc:MeOH a 6:1 de EtOAc:MeOH) para proporcionar un
polvo blanco (4.6 g, 86%). P_f 135-136°C; MS m/e 393 (M⁺H, 100%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65-1.83 (m, 4H), 2.21 (s, 3H),
2.58-2.61 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 3.1 Hz, J = 11.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H),

4.01-4.09 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H);

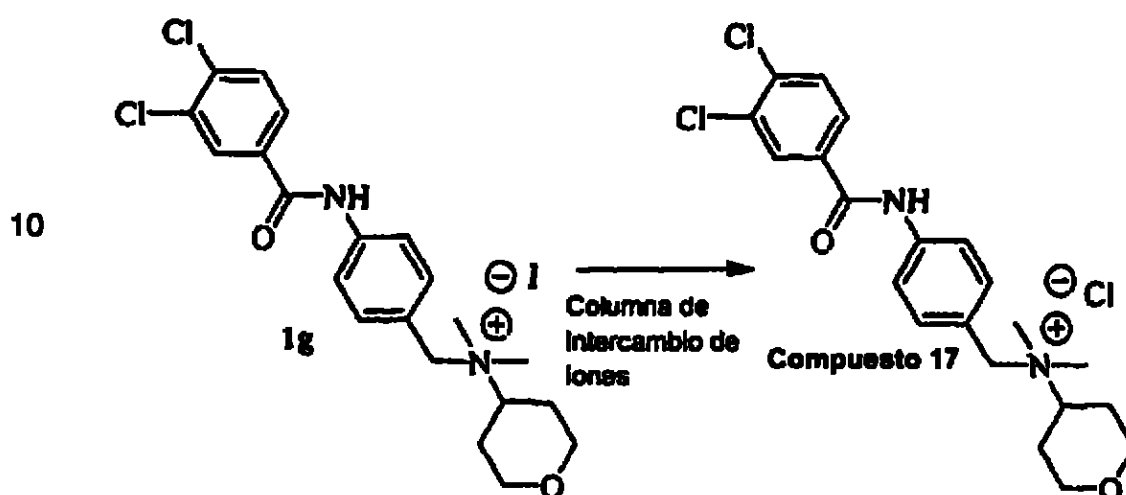
Análisis Calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_2$: C 61.08, H 5.64, N 7.12, Cl 18.03; Encontrado C 61.09, H 5.57, N 6.93, Cl 17.91.



Se agregó yodometano (29.9 mmoles, 18.6 mL) a una solución del Compuesto 1f (10.2 mmoles, 4.0 g) en acetona (250 mL) y acetonitrilo (100 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado blanco. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido blanco mate se lavó con EtOAc (20 mL) y Et₂O (100 mL), a continuación se secó en un horno a vacío durante 12 horas para obtener el yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidropiran-4-il)-amonio Compuesto 1g como un sólido blanco (5.0 g, 91.7%). Pf 210-213°C; MS m/e 407 (M, 100%);

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.92-2.10 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.48 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.65-3.77 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 3H), 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H);

5 Análisis Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{O}_2$: C 47.12, H 4.71, N 5.23, 123.71; Encontrado C 46.83, H 4.57, N 5.18, I 23.38.



15 Una solución del Compuesto 1g (5.0 g) en una mezcla 1:1 de MeOH/ H_2O se pasó a través de una columna empacada con ~300 g de resina de intercambio de aniones (Bio-Rad, resina de intercambio de aniones grado analítico. AG 1-X8, 50-100 mallas, forma de cloruro). La columna se lavó con MeOH y algo de acetona y Et_2O se agregaron al matraz. El solvente se

20 eliminó in vacuo y el producto se secó en un horno a vacío durante la noche para proporcionar el Compuesto 17 como un polvo blanco (3.9 g, 95%). Pf 227-232°C; MS m/e 407 (M, 100%);

et
82

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.95-2.01 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.48 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 3H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H);

5 Análisis Calculado para C₂₁H₂₅Cl₃N₂O₂: C 56.83, H 5.68, N 6.31, Cl 23.97; Encontrado C 56.93, H 5.72, N 6.02, Cl 23.67 (el % de I se encontró de < 0.1%).

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 y los reactivos y materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la presente
10 invención pueden prepararse, incluyendo (MS: datos de Espectrometría de Masas como MS m/e M⁺H):

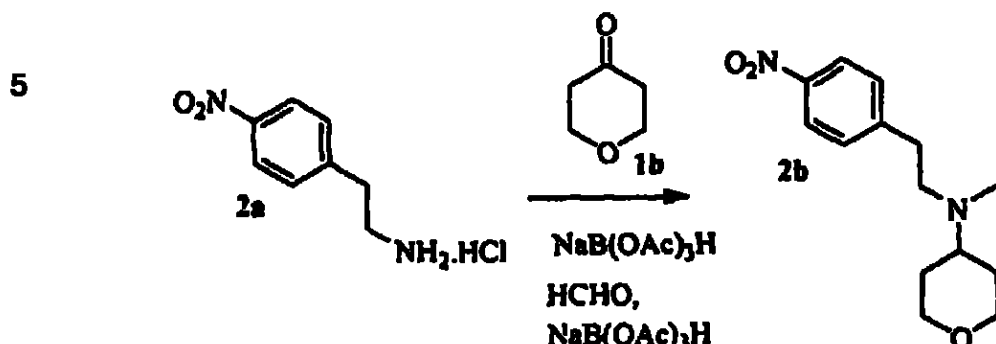
	Compuesto	Nombre	MS
	6	yoduro de (4-benzoilamino-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	429
	9	yoduro de [4-(2,3-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
15	10	yoduro de [4-(2,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	11	yoduro de [4-(2,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	12	yoduro de [4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	13	yoduro de [4-(2-cloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	373
	14	yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-il-[4-(3>4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amonio	417
20	19	yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-tien-3-il)-amonio	409
	20	yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amonio	423
	21	yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-etil-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	421

	Compuesto	Nombre	MS
	22	yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-metil-propil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	435
	23	yoduro de [4-(3,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	407
	24	yoduro de [4-(3-bromo-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	417
5	25	yoduro de [4-(3-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	387
	26	yoduro de [4-(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	391
	27	yoduro de [4-(3-cloro-4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	403
	28	yoduro de [4-(3-cloro-4-metil-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	387
	29	yoduro de [4-(3-cloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	359
10	30	yoduro de [4-(3-ciano-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	364
	31	yoduro de [4-(3-metoxi-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	369
	32	yoduro de [4-(4-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	387
	34	yoduro de [4-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	373
	35	yoduro de [4-(5-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	387
15	40	yoduro de {4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	419
	41	yoduro de {4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-amonio	449
	42	yoduro de {4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	401
	43	yoduro de {4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	443
	44	yoduro de {4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-amonio	459
20	45	yoduro de {4-[3-(3-cloro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	399
	46	yoduro de {4-[3-(3-fluoro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	383
	47	yoduro de {4-[3-(4-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	443
	50	yoduro de 1-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-1-metil-piperidinio	377

	Compuesto	Nombre	MS
	51	yoduro de 1-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-1-metil-pirrolidinio	363
	54	yoduro de 1-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-4-(2-metoxi-fenil)-1-metil-piperacina-1-ilo	510
	55	yoduro de 1-{4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-1-metil-piperidinio	413
5	57	yoduro de 1-metil-1-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-acriloilamino]-bencil}-piperidinio	403
	59	yoduro de 4-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-4-metil-morfolina-4-ilo	379
	60	yoduro de 4-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-4-metil-morfolina-4-ilo	405
	61	yoduro de 4-{4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-4-metil-morfolina-4-ilo	415
	63	yoduro de alil-{4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-metil-(tetrahidro-tiopirano-4-il)-amonio	487
10	66	yoduro de dimetil-(tetrahidro-pirano-4-il)-[4-(3-m-tolil-acriloilamino)-bencil]-amonio	379
	67	yoduro de dimetil-(tetrahidro-pirano-4-il)-[4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-amonio	407
	68	yoduro de dimetil-(tetrahidro-pirano-4-il)-[4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-acriloilamino]-bencil]-amonio	433
	69	yoduro de dimetil-[4-(3-metil-benzoilamino)-bencil]-(tetrahidro-pirano-4-il)-amonio	353
	70	yoduro de cicloheptil-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amonio	419
15	71	yoduro de ciclohexil-[4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-bencil]-dimetil-amonio	431
	72	yoduro de {4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	443
	74	yoduro de ciclohexil-dimetil-[4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-amonio	405
	75	yoduro de ciclohexil-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amonio	405
	76	yoduro de [4-(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-ciclohexil-dimetil-amonio	389
20	77	yoduro de ciclohexil-[4-(2,3-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amonio	405
	78	yoduro de ciclohexil-[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amonio	405
	79	yoduro de [4-(3-cloro-4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-ciclohexil-dimetil-amonio	401
	80	yoduro de [4-(3-cloro-4-metil-benzoilamino)-bencil]-ciclohexil-dimetil-amonio	385

84
85

Compuesto	Nombre	MS
5	81 yoduro de ciclohexil-[4-(2,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amonio	405
	82 yoduro de ciclopentil-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amonio	391
	89 yoduro de dimetil-{4-[(naftalen-1-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	389
	90 yoduro de dimetil-{4-[(naftalen-2-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	389
	91 yoduro de etil-metil-{4-[(naftalen-2-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	403
	92 yoduro de metil-{4-[(naftalen-2-carbonil)-amino]-bencil}-propil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	417
	93 yoduro de {4-[(7-bromo-naftalen-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	467
	94 yoduro de {4-[(7-bromo-naftalen-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	465
10	151 yoduro de dimetil-{4-[(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	419
	152 yoduro de {4-[(benzofuran-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	379
	155 yoduro de {4-[(5-cloro-benzofuran-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	413
	156 yoduro de {4-[(5-cloro-benzofuran-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	411
	157 yoduro de {4-[(benzofuran-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	437
15	172 yoduro de {4-[(5-bromo-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	420
	173 yoduro de {4-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	374

EJEMPLO 2**Yoduro de (2-[4-(3,4-dicloro-benzolamino)-fenil]-etil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Compuesto 36)**

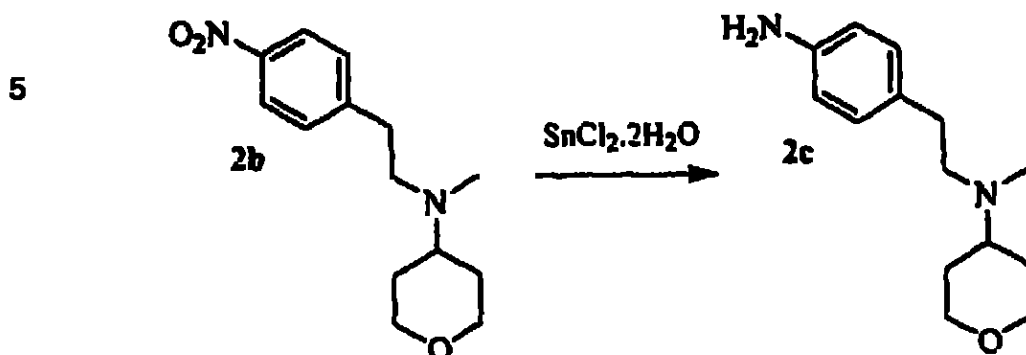
10 Se agregó $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (2.33 mmoles, 0.5 g) a una mezcla de 2-(4-nitro-fenil)-etilamina, Compuesto 2a (2.25 mmoles, 0.45 g) y tetrahidro-4H-piran-4-ona Compuesto 1b (2.25 mmoles, 0.21 mL) y Et_3N (2.25 mmoles, 0.31 mL) en CH_2Cl_2 (25 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la

15 formación del producto (MS m/e 251, 100%).

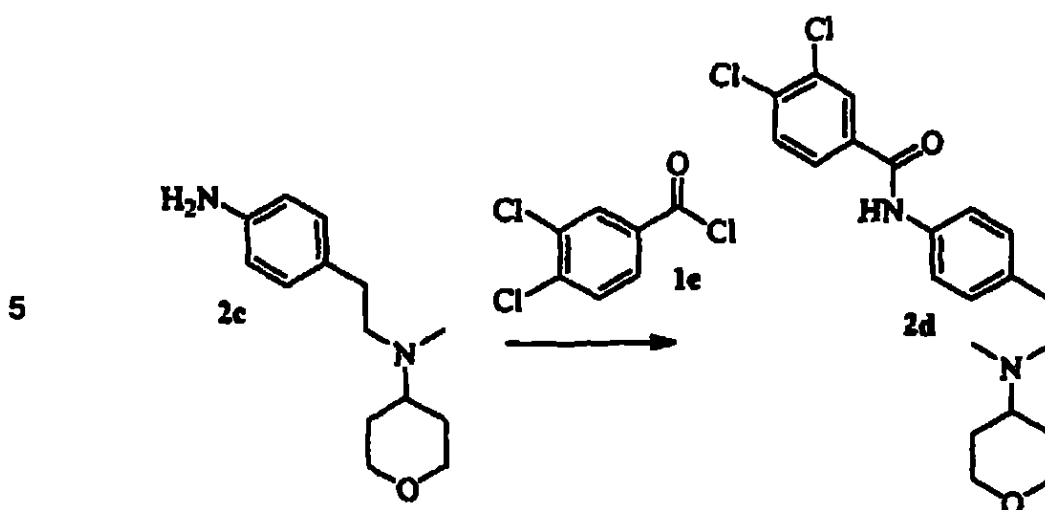
Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 8.6 mmoles, 0.7 mL) se agregó, seguido por $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (2.33 mmoles, 0.5 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se hizo básica utilizando una solución de NaOH 2N, se extrajo con

20 CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se separó y secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la metil-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 2b como un aceite amarillo. El producto se purificó

mediante cromatografía instantánea en columna (10:1 de CH_2Cl_2 :MeOH; R_f 0.8) para proporcionar un aceite amarillo (0.58 g, 97%). MS m/e 265 (M^+H , 100%).

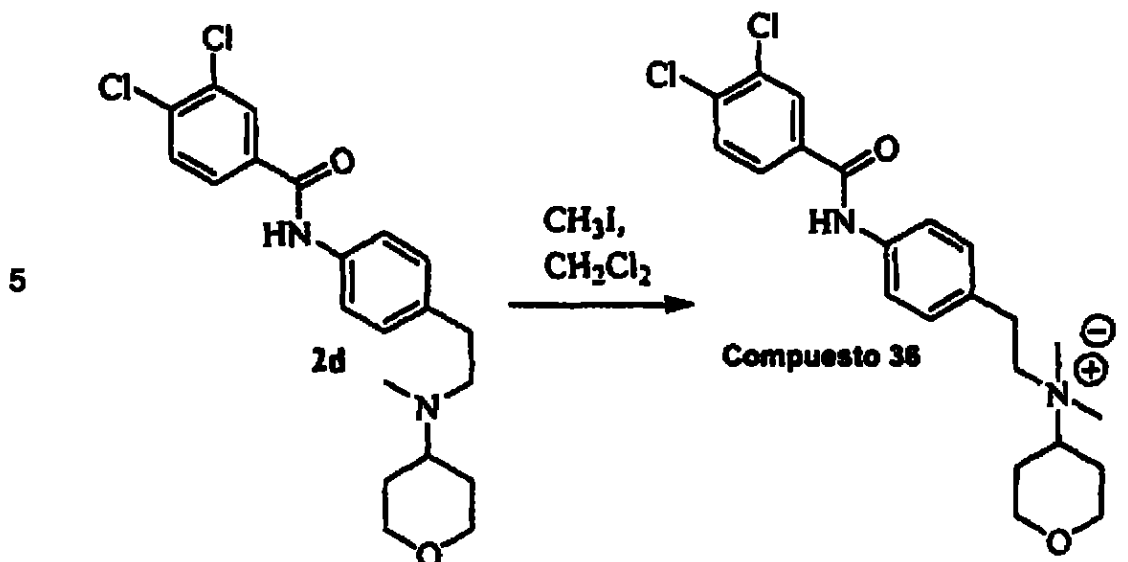


10 Se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.0 mmoles, 2.25 g) a una solución del
Compuesto 2b (2.19 mmoles, 0.58 g) en EtOH (10 mL) a temperatura
ambiente. Se observó una ligera exoterma. La solución amarilla resultante se
agitó durante 12 horas y el solvente se eliminó in vacuo. El residuo se hizo
básico utilizando una solución de NaOH 2N y la capa acuosa se extrajo con
15 CH_2Cl_2 (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre
 Na_2SO_4 y se filtraron, a continuación, el solvente se eliminó in vacuo para
obtener la [2-(4-amino-fenil)-etil]-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto
2c como un aceite anaranjado-amarillo (0.4 g) utilizando en el siguiente paso
sin purificación. MS m/e 235 (M^+H , 100%).



Una solución del cloruro de 3,4-diclorobenzilo, Compuesto 1e
 10 (0.25 mmoles, 0.06 g) en THF (1 mL) se agregó gota a gota durante 2 minutos
 a una solución del Compuesto 2c (0.2 mmoles, 0.05 g) y Et₃N (0.4 mmoles,
 0.06 mL) en THF (4 mL) a 0°C. La suspensión resultante se dejó calentar a
 temperatura ambiente durante la noche, a continuación se hizo básica con
 una solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (10 mL). La capa acuosa
 15 se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con
 salmuera, a continuación se filtraron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El solvente
 se eliminó in vacuo para proporcionar la 3,4-dicloro-N-(4-{2-[metil-(tetrahidro-
 piran-4-il)-amino]-etil}-fenil)-benzamida, Compuesto 2d como un sólido
 amarillo. El producto se purificó mediante TLC preparativa (10:1 EtOAc-
 20 MeOH) (0.06 g, 73%). MS m/e 407 (M⁺H, 100%);

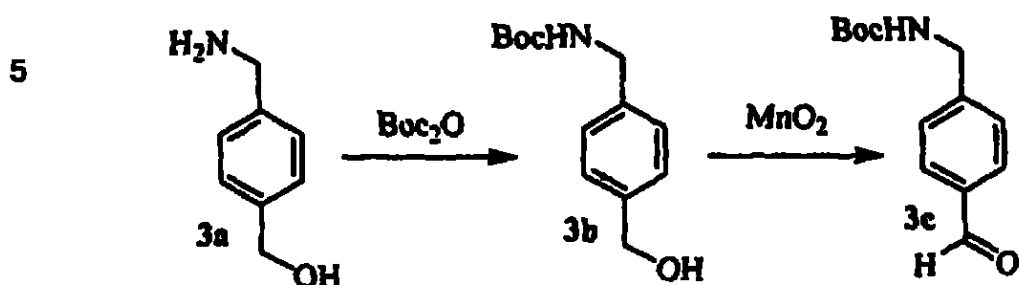
88
89



10 Se agregó yodometano (0.5 mL, exceso) a una solución del
Compuesto 2d (0.07 mmoles, 0.03 g) en acetona (1.0 mL) y acetonitrilo (1.0
mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la
noche, después de lo cual se observó un precipitado amarillo. El solvente se
eliminó in vacuo y el sólido blanco mate se lavó con Et₂O (2 X 5 mL) para
15 proporcionar el Compuesto 36 como un sólido amarillo pálido (0.03 g, 82%).
MS m/e 548 (M, 100%).

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 2 y los reactivos y
materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la presente
invención pueden prepararse, incluyendo (MS: datos de Espectrometría de
20 Masas como MS m/e M⁺H):

Compuesto	Nombre	MS
37	yoduro de {2-[4-(3-bromo-benzoylamino)-fenil]-etil}-	431

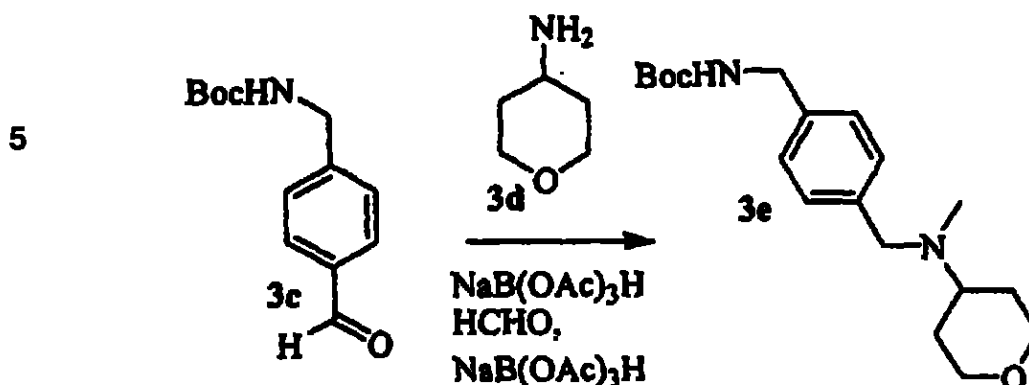
EJEMPLO 3**Yoduro de dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-(4-{[3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilolamino]-metil}-bencil)-amonio (Compuesto 64)**

Se agregó Boc_2O en una porción a temperatura ambiente a una
 10 solución de (4-aminometil-fenil)-metanol Compuesto 3a (21.2 mmoles, 2.9 g)
 en CH_2Cl_2 (100 mL). La solución resultante se agitó durante 48h, a
 continuación se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% (50 mL) seguido
 por salmuera. La capa orgánica se separó, a continuación se secó sobre
 Na_2SO_4 y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo para obtener el éster ter-
 15 butílico del ácido (4-hidroximetil-bencil)-carbámico, Compuesto 3b como un
 sólido blanco (5.2 g, 99% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso
 sin purificación adicional.

Se agregó MnO_2 (9.6 g) a una solución del Compuesto 3b (21.2
 mmoles, 5.2 g) en cloroformo (60 mL), formando una suspensión negra que se
 20 agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se filtró a
 través de una almohadilla de celite. El solvente se evaporó in vacuo para
 obtener el éster ter-butílico del ácido (4 -formil-bencil)-carbámico, Compuesto

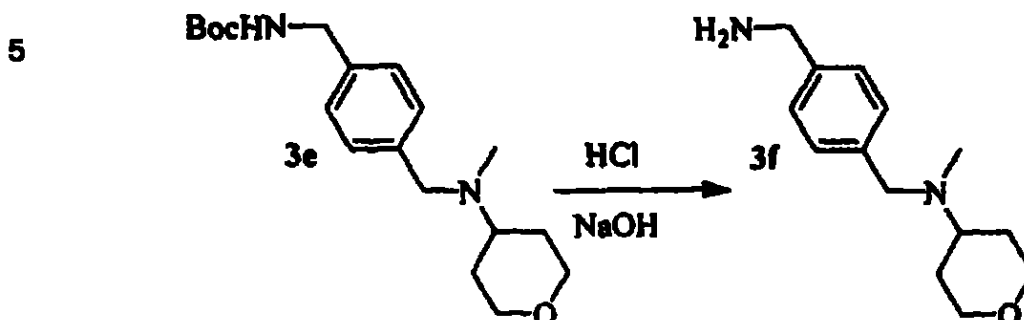
26
91

3c como un sólido blanco (4.3 g, 87% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.



10 Se agregó $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (2.8 mmoles, 0.58 g) a una mezcla del
Compuesto 3c (2.6 mmoles, 0.6 g) y tetrahidro-piran-4-ilamina, Compuesto 3d
(2.6 mmoles, 0.26 g) en CH_2Cl_2 (25 mL) y la suspensión resultante se agitó a
temperatura ambiente. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la
formación del producto (MS m/e 321; 100%). Una solución acuosa de
15 formaldehído (solución al 37%, 8.6 mmoles, 0.7 mL) se agregó a la mezcla de
reacción, seguido por $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (2.8 mmoles, 0.58 g) agregado en una
porción bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, a continuación se
hizo básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa
20 orgánica se lavó con salmuera, a continuación se separó y se secó sobre
 Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para
proporcionar el éster ter-butílico del ácido (4-([metil-(tetrahidro-piran-4-il)-
amino]-metil)-bencil)-carbámico, Compuesto 3e como un aceite amarillo

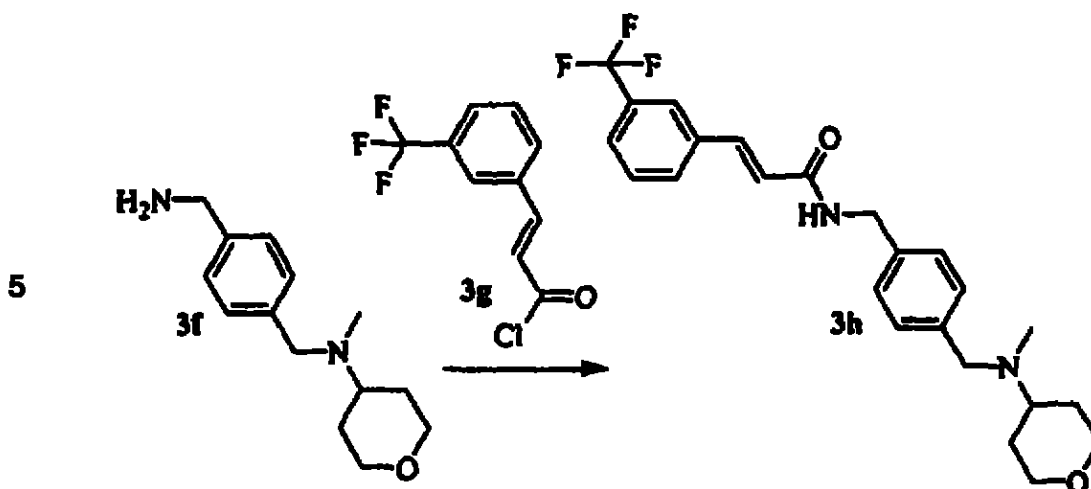
pálido. MS m/e 235 (M^+H , 100%). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (4:1 CH_2Cl_2 :MeOH) para proporcionar un aceite incoloro (0.52 g, 59% de rendimiento).



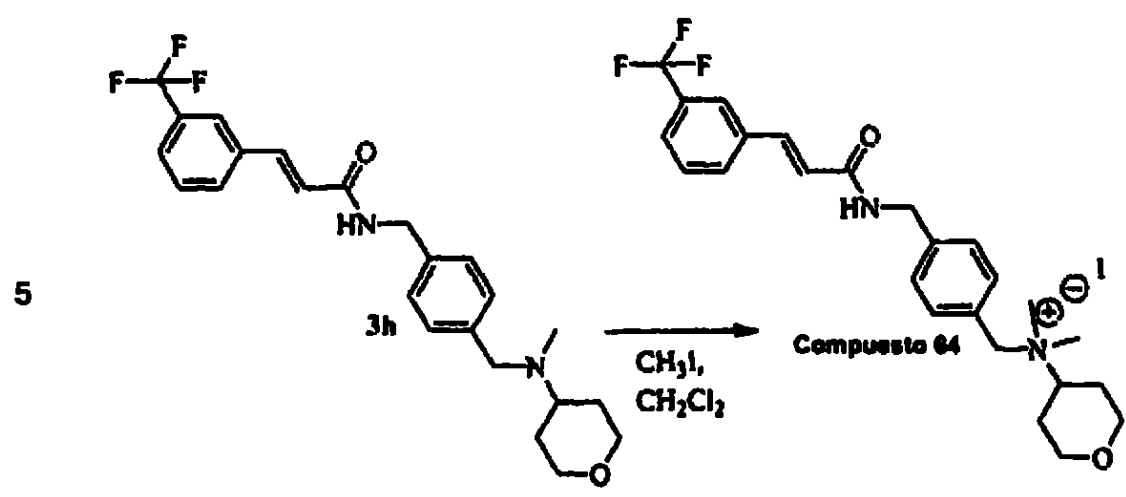
10 El Compuesto 3e se disolvió en CH_2Cl_2 , a continuación se agregó HCl en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente se eliminó y el residuo gomoso se hizo básico con NaOH 2N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y

15 el solvente se eliminó in vacuo para obtener la (4-aminometil-bencil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 3f como un sólido amarillo pálido (0.3 g, 83% de rendimiento). MS m/e 235 (M^+H , 100%).

92
93



Una solución de cloruro de 3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilóilo,
10 Compuesto 3g (0.3 mmoles, 0.07 g) en THF (2 mL) se agregó gota a gota a
una solución del Compuesto 3f (0.2 mmoles, 0.05 g) y Et₃N (0.8 mmoles, 0.14
mL) en THF (10 mL) a 0°C. La suspensión resultante se dejó calentar a
temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se hizo
básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (25 mL). La
15 capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL) y las capas orgánicas se
lavarón con salmuera, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron.
El solvente se eliminó in vacuo para proporcionar un sólido amarillo (con
metano) como el producto. El producto crudo se purificó mediante TLC
preparativa (9:1 de EtOAc:MeOH, R_f = 0.2) para proporcionar la N-(4-[[metil-
20 (tetrahidro-piran-4-il)-amino]-metil]-bencil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
Compuesto 3h (0.06 g, 49% de rendimiento). MS m/e 433 (M⁺H, 100%).



Se agregó Mel (0.08 mL, 1.28 mmoles) gota a gota a una
10 solución del Compuesto 3h (0.07 mmoles, 0.03 g) en una mezcla de
acetona:acetonitrilo (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura
ambiente durante 24 horas para proporcionar un residuo. El residuo se lavó
con éter (2x 1 mL) y se secó bajo un alto vacío para proporcionar el
Compuesto 64 (0.04 g, 93% de rendimiento) como una sal de yoduro. MS m/e
15 584 (M⁺H, 100%).

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 3 y los reactivos y
materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la invención
pueden prepararse, incluyendo (MS: datos de Espectrometría de Masas
como MS m/e M⁺H):

20

Compuesto	Nombre	MS
1	yoduro de (4-[(3-(3-bromo-fenil)-acrilolilamino)-metil]-bencil)-ciclohexil-dimetil-amonio	455
2	yoduro de {4-[(3-bromo-benzollamino)-metil]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	429
3	yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(3-trifluorometil-benzollamino)-metil]-bencil)-amonio	419

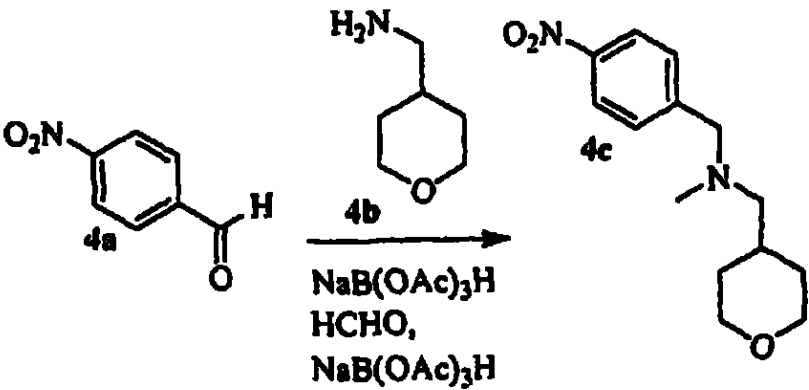
24
45

Compuesto	Nombre	MS
4	yoduro de (4-[[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-metil]-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	447
5	yoduro de (4-[[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-metil]-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	457
39	yoduro de {4-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	421
5	48 yoduro de 1-(4-[[3-(3,4-dicloro-fenil-acrilollamino)-metil]-bencil)-1-metil-piperidinio	417
49	yoduro de 1-(4-[[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-metil]-bencil)-1-metil-piperidinio	427
58	yoduro de 4-(4-[[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-metil]-bencil)-4-metil-morfolin-4-io	419
149	yoduro de dimetil-(4-[[[(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-amino]-metil]-bencil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	433
150	yoduro de [4-[[[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furan-3-carbonil]-amino]-metil]-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	467
10	153 yoduro de (4-[[5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furan-3-carbonil]-amino]-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	507
154	yoduro de (4-[[5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furan-3-carbonil]-amino]-bencil)-ciclohexil-dimetil-amonio	506

EJEMPLO 4

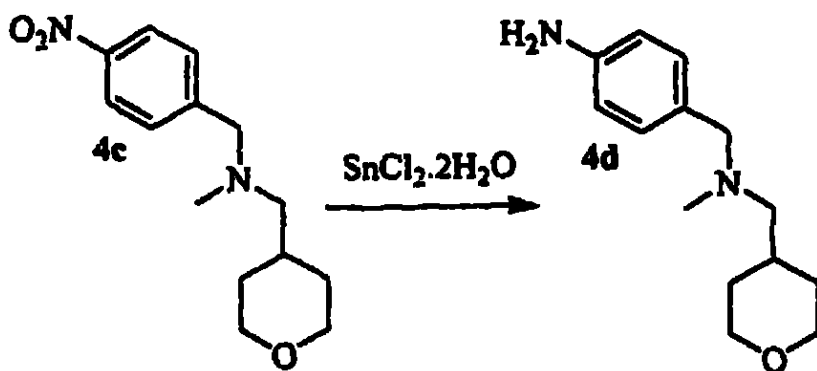
15 Yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amonio (Compuesto 18)

20



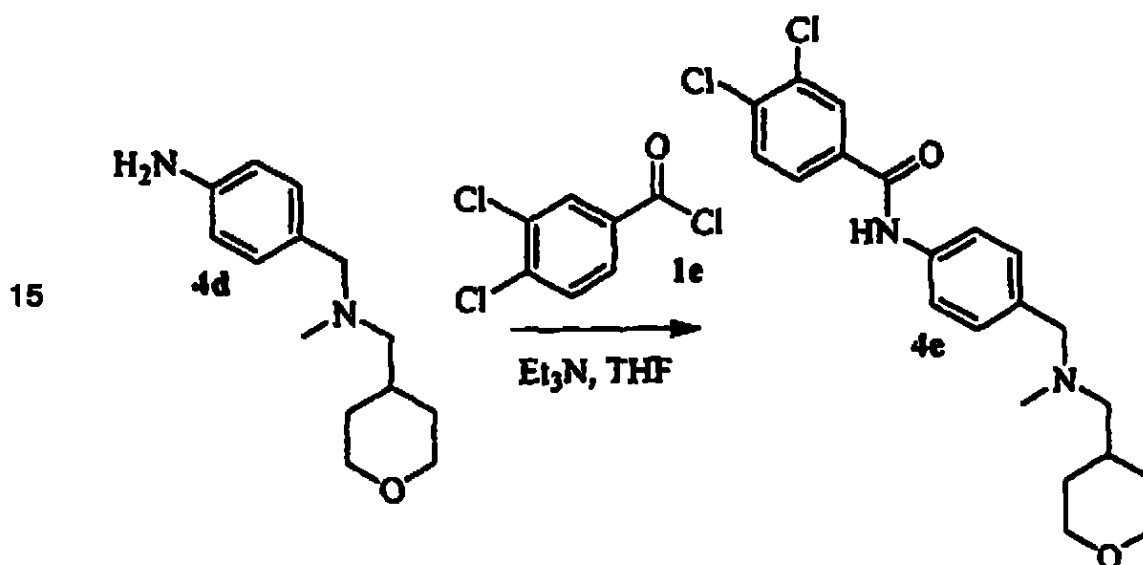
Se agregó $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (3.5 mmoles, 0.75 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído, Compuesto 4a (2.8 mmoles, 0.42 g), (tetrahydro-piran-4-il)-metilamina, Compuesto 4b (3.0 mmoles, 0.35 g) y ácido acético glacial (3 gotas) en CH_2Cl_2 (50 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la formación del producto (MS m/e 251; 100%). Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9.6 mmoles, 0.8 mL) se agregó, seguido por $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (3.5 mmoles, 0.75 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se hizo básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la metil-(4-nitro-bencil)-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amina, Compuesto 4c como un aceite amarillo (0.63 g, 85% de rendimiento). MS m/e 265 (M^+H , 100%).

15



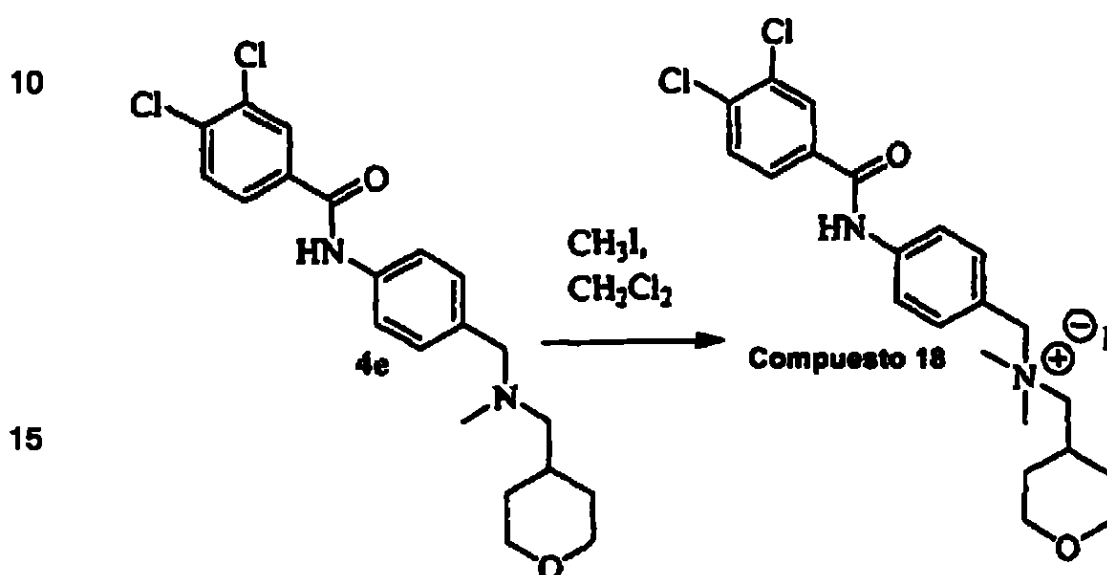
20

Se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.75 mmoles, 0.4 g) a una solución del Compuesto 4c (1.13 mmoles, 0.3 g) en EtOH (20 mL) a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó durante 2 días y a continuación el solvente se eliminó in vacuo. El residuo se hizo básico con una solución de NaOH 2N y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron, a continuación el solvente se eliminó in vacuo para obtener la 4-[[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-metil]-fenilamina, Compuesto 4d como un aceite anaranjado-amarillo (0.25 g, 94%) utilizado en el siguiente paso sin purificación. MS m/e 235 (M^+H , 100%).



20 Una solución del cloruro de 3,4-diclorobenzoylo, Compuesto 1e (0.29 mmoles, 0.06 g) en THF (1.0 mL) se agregó gota a gota vía una jeringa a una solución del Compuesto 4d (0.19 mmoles, 0.04 g) y Et_3N (0.36 mmoles, 0.05 mL) en THF (4 mL) a 0°C. La suspensión resultante se dejó calentar a

temperatura ambiente durante la noche, a continuación se hizo básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (15 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se filtraron. El solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la 3,4-dicloro-N-(4-[[metil-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-metil]-fenil)-benzamida, Compuesto 4e como un sólido amarillo. El producto se purificó mediante TLC preparativa (10:1 de EtOAc:MeOH; R_f 0.4) (0.04 g, 52%). MS m/e 407 (M⁺H, 100%).

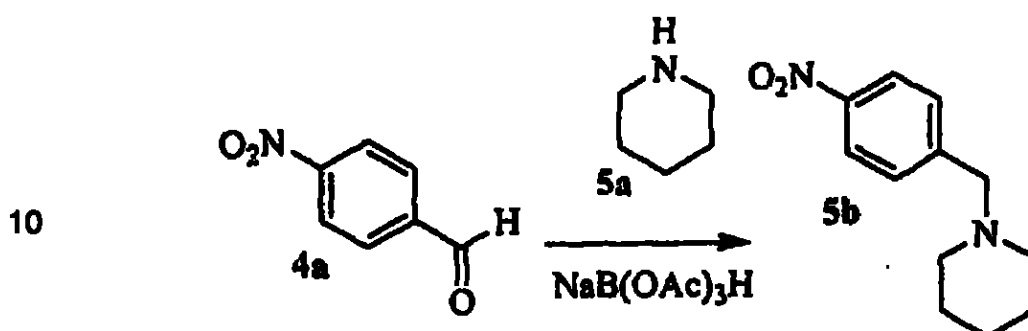


Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 4e (0.07 mmoles, 0.03 g) en acetona (1.0 mL) y acetonitrilo (1.0 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó reposar durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido amarillo se lavó con Et₂O (2 X 1 mL) para obtener

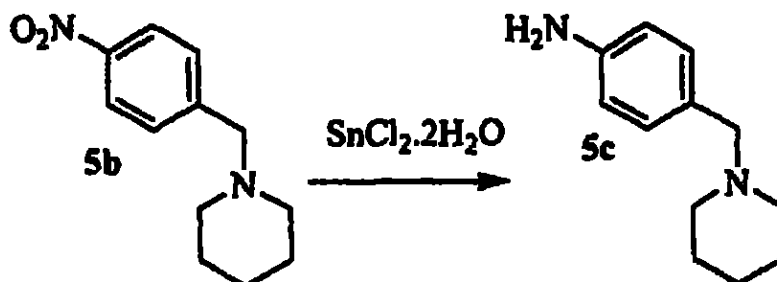
el Compuesto 18 como un sólido amarillo (0.03 g, 96%). MS m/e 421 (M, 100%).

EJEMPLO 5

5 Yoduro de 1-(4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilolilamino]-bencil)-1-metil-
piperidinio (Compuesto 53)



Se agregó $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (6.6 mmoles, 1.4 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído, Compuesto 4a (6.0 mmoles, 0.9 g), piperidina, 15 Compuesto 5a (9.0 mmoles, 0.9 mL) y ácido acético glacial (5 gotas) en CH_2Cl_2 (50 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se hizo básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y 20 el solvente se eliminó in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (10:1 de EtOAc:MeOH) para proporcionar la 1-(4-nitro-bencil)-piperidina, Compuesto 5b como un aceite amarillo (0.89 g, 67% de rendimiento). MS m/e 221 (M^+H , 100%).



5

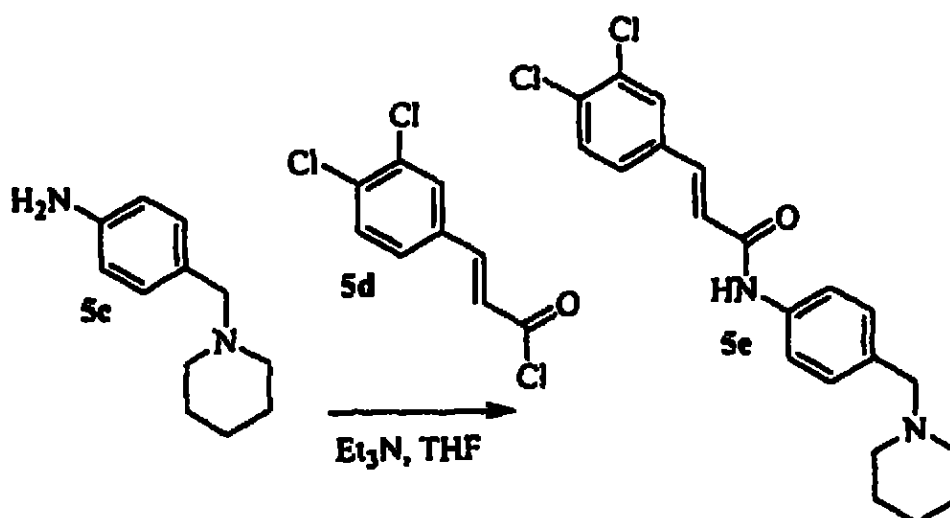
Se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.0 mmoles, 2.25 g) a una solución del Compuesto 5b (5.0 mmoles, 1.1 g) en EtOH (25 mL) a temperatura ambiente y se observó una leve exoterma. La solución amarilla resultante se agitó durante 2 días, a continuación el solvente se eliminó in vacuo. El residuo se hizo básico con una solución de NaOH 2N y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , a continuación se filtraron y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina, Compuesto 5c como un aceite anaranjado-amarillo (0.8 g, 84% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente

10

15

paso sin purificación adicional. MS m/e 191 (M^+H . 100%).

20

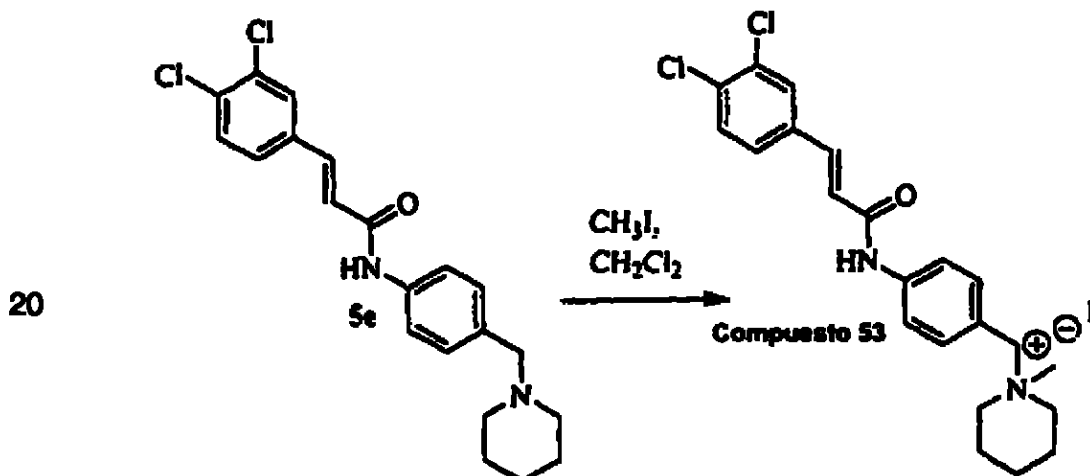


Una solución del cloruro de 3-(3,4-dicloro-fenil)-acrililoilo, Compuesto 5d (0.21 mmoles, 0.05 g) en THF (1.0 mL) se agregó gota a gota vía una jeringa a una solución del Compuesto 5c (0.21 mmoles, 0.04 g) y Et₃N (5.1 mmoles, 0.7 mL) en THF (4 mL) a 0°C. La suspensión resultante se dejó

5 calentar a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se hizo básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se filtraron. El solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la 3-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-

10 piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida, Compuesto 5e como un sólido amarillo. El producto se purificó mediante TLC preparativa (10:1 de EtOAc:MeOH; R_f 0.4) para proporcionar un aceite amarillo que se convirtió a la sal de clorhidrato disolviendo una solución del Compuesto 5e en CH₂Cl₂ con una solución de HCl en Et₂O, seguido por la eliminación del solvente (0.05 g, 60%). MS m/e

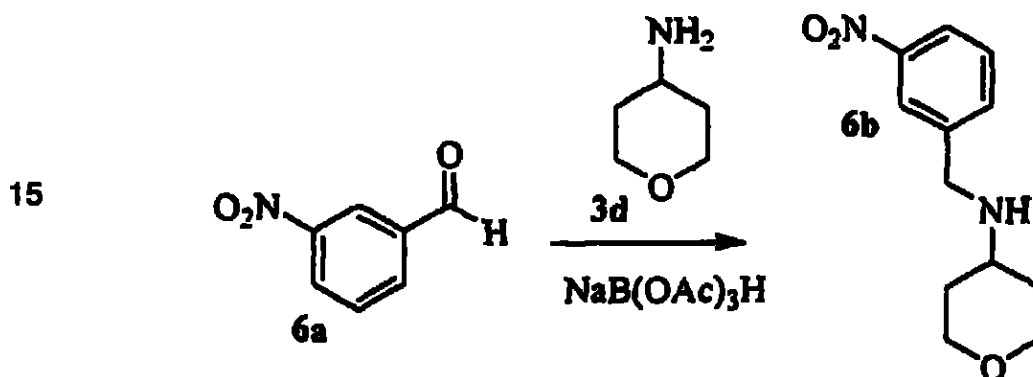
15 389 (M⁺H, 100%).



Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 5e (0.06 mmoles, 0.025 g) en acetona (1.0 mL) y acetonitrilo (1.0 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó reposar durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido amarillo se lavó con Et₂O (2 X 1 mL) para proporcionar el Compuesto 53 como un sólido amarillo (0.03 g, 89%). MS m/e 530 (M, 100%).

EJEMPLO 6

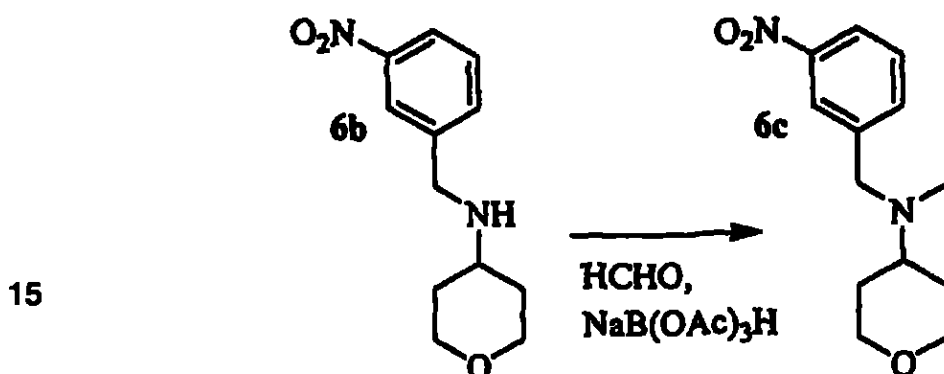
10 Yoduro de [3-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-pirano-4-il)-amonio (Compuesto 7)



Se agregó NaB(OAc)₃H (11.87 mmoles, 2.52 g) a una mezcla de 20 3-nitrobenzaldehído, Compuesto 6a (9.89 mmoles, 1.49 g) y 4-amino-tetrahidro-pirano, Compuesto 3d (9.89 mmoles, 1.00 g) en CH₂Cl₂ (50 mL) y la suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hizo básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo

con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se separó y se secó sobre MgSO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (9:1 de CH_2Cl_2 :MeOH) para proporcionar la (3-nitro-bencil)-
5 (tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 6b como un aceite amarillo (1.91 g, 82%). (Esta porción del Ejemplo 6 se adaptó de Shiroshi, et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2049). MS m/e 237 (M^+H , 100%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.53 (m, 4H), 1.82-1.95 (d, 2H), 2.65-2.8 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.92-4.05 (m,
10 4H), 7.45-7.54 (t, 1H), 7.65-7.72 (d, 1H), 8.07-8.15 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).



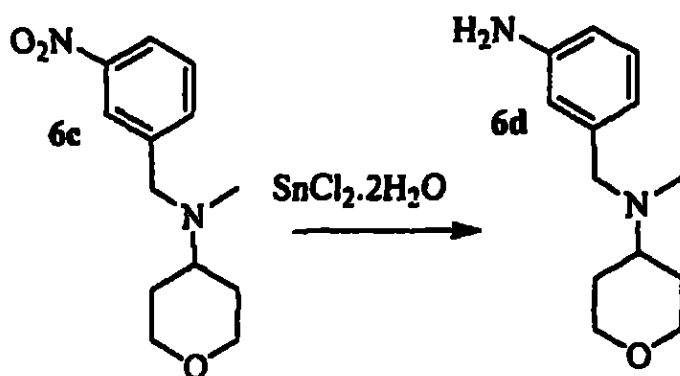
Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9.4 mmoles, 0.70 mL) se agregó a una solución del Compuesto 6b (8.09 mmoles, 1.91 g) en CH_2Cl_2 , seguido por $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (9.70 mmoles, 2.06 g) agregado
20 en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la formación del producto (MS m/e 251, 100%). La mezcla de reacción se hizo básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó

con salmuera, a continuación se separó y se secó sobre MgSO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la metil-(3-nitro-bencil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 6c como un aceite amarillo (1.87 g), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5 MS m/e 251 (M^+H , 100%);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60- 1.82 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 2H), 7.45-7.54 (t, 1H), 7.65-7.72 (d, 1H), 8.07-8.15 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

10



15

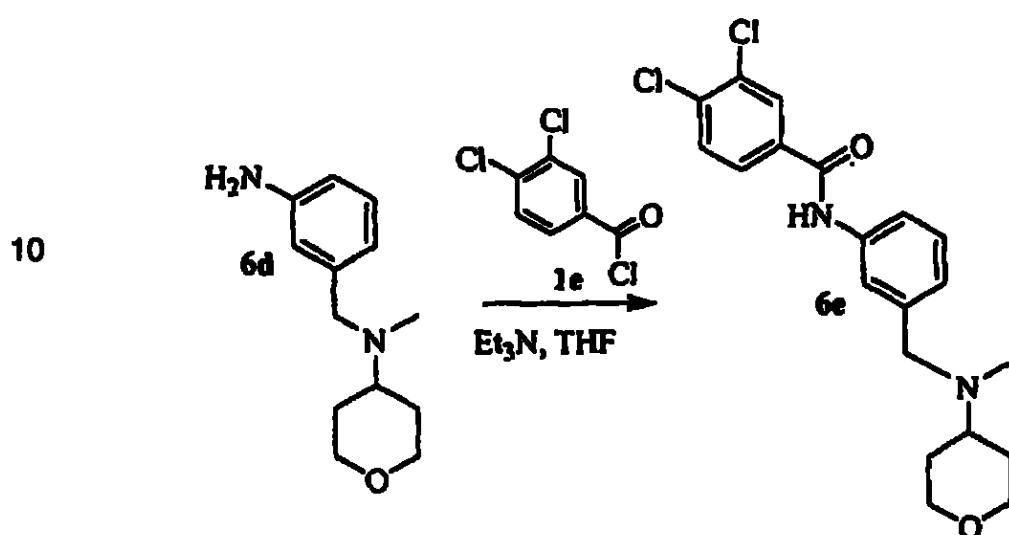
Se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (14.868 mmoles, 3.35 g) a una solución del Compuesto 6c (3.72 mmoles, 0.930 g) en etanol absoluto (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C . Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la formación del producto (MS m/e 221, 100%). El solvente se eliminó in vacuo para obtener un sólido anaranjado, que se hizo básico a pH 9 con una solución de NaOH 1N. El producto se extrajo con EtOAc, a continuación se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo para obtener la (3-amino-bencil)-metil-

20

(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 6d como un aceite amarillo (0.490 g).

MS m/e 221 (M^+H , 100%);

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58-1.80 (m, 4H), 2.22 (s, 3H),
2.57-2.68 (m, 1H), 3.36 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.65
5 (amplio, 2H), 3.98-4.10 (d, 2H), 6.55-6.62 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.05-7.12 (t,
1H).

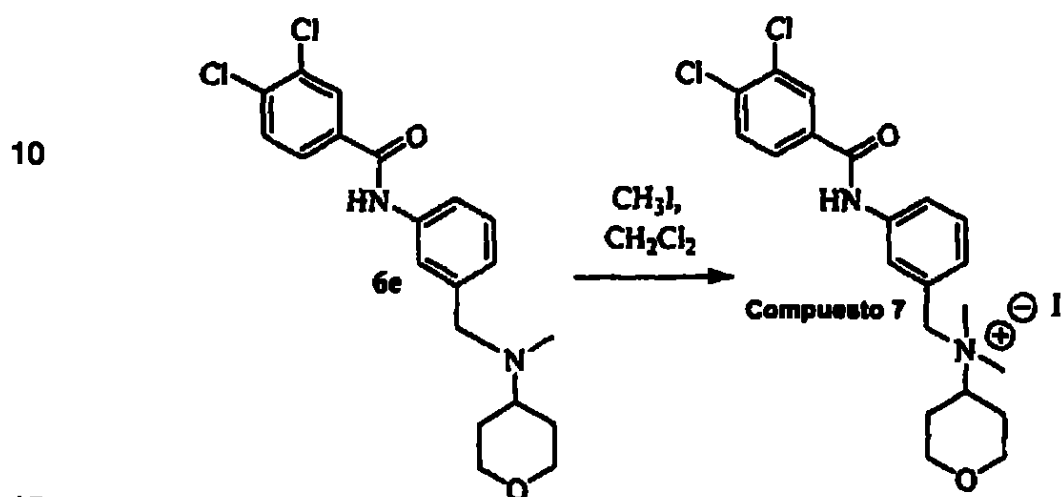


15 Una solución del cloruro de 3,4-diclorobenzoylo, Compuesto 1e
(0.250 mmoles, 0.0523 g) se agregó gota a gota a una solución del
Compuesto 6d (0.227 mmoles, 0.0500 g) y Et_3N (0.250 mmoles, 0.04 mL) en
THF (10 mL) a $0^\circ C$. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura
ambiente durante la noche. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la
20 formación del producto (MS m/e 393, 100%). La mezcla de reacción se hizo
básica con una solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc. Las capas
orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y a continuación
se filtraron. El solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la 3,4-dicloro-N-

(3-[[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-metil]-fenil)-benzamida, Compuesto 6e.

El producto se purificó mediante TLC preparativa (9:1 EtOAc:MeOH) para proporcionar a sólido amarillo (0.0380 g, 43%). MS m/e 393 (M^+H , 100%)

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58-1.83 (m, 4H), 2.21 (s, 3H),
 5 2.61-2.75 (m, 1H), 3.35 (dt, $J = 3.1$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.01-
 4.09 (m, 2H) 5 7.10 (d, $J = 1$ H), 7.25-7.32 (t, 1H), 7.45-7.52 (d, 1H), 7.55-7.65
 (d, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.25 (s, 1H).



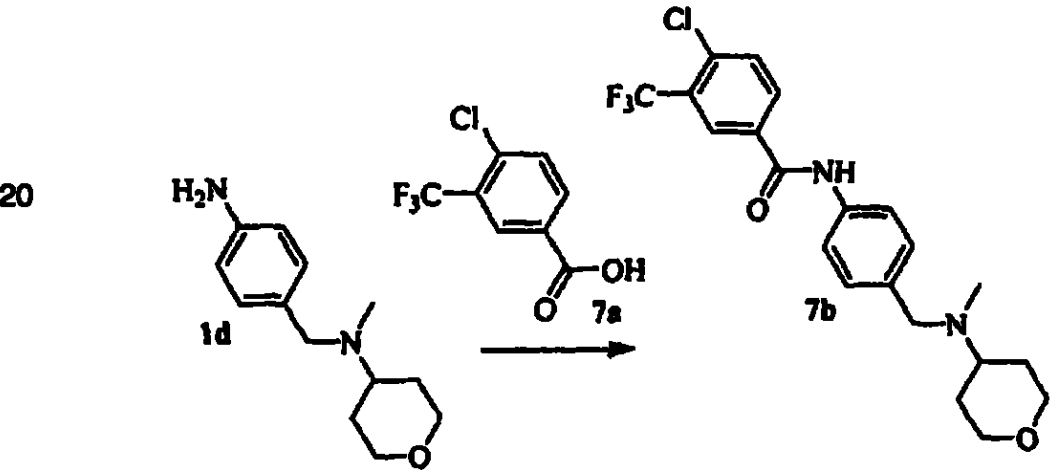
Se agregó yodometano (0.0161 moles, 1.0 mL) a una solución del Compuesto 6e (0.0674 mmoles, 0.0265 g) en acetonitrilo (3 mL) y acetona (3 gotas) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche, a continuación el solvente se eliminó in vacuo. El producto se lavó con
 20 Et_2O (10 mL) y se secó en un horno a vacío durante 12 horas para proporcionar el Compuesto 7 como un sólido anaranjado (0.0326 g, 90.3%). MS m/e 407 (M , 100%).

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 y los reactivos y materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse incluyendo, de manera no exclusiva (MS: datos de Espectrometría de Masas como MS m/e M⁺H):

5	Compuesto	Nombre	MS
	8	yoduro de [3-(3-bromo-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	419
	38	yoduro de {3-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	445
	52	yoduro de 1-{3-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-1-metil-piperidinio	415
	56	yoduro de 1-metil-1-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidinio	377
10	65	yoduro de dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-amonio	407
	83	yoduro de ciclohexil-{3-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-amonio	431
	84	yoduro de ciclohexil-[3-(4-fluoro-fenil)-acriloilamino]-bencil]-dimetil-amonio	381

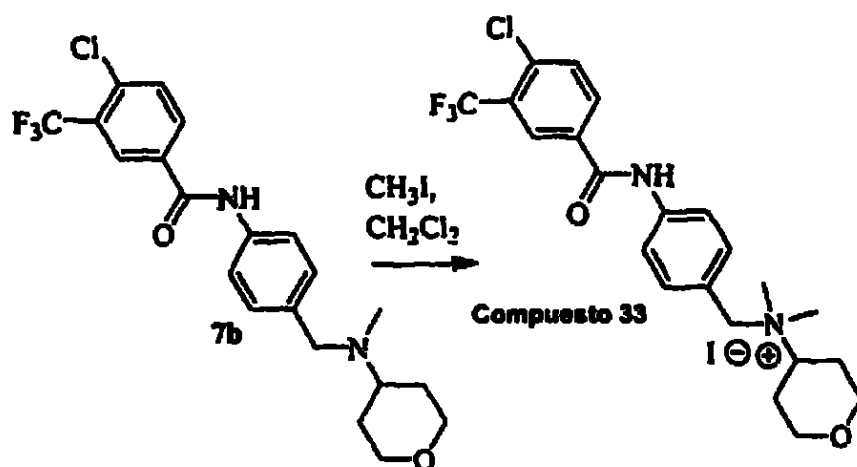
EJEMPLO 7

15 **Yoduro de [4-(4-cloro-3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Compuesto 33)**



Se agregó clorhidrato de EDIC (0.33 mmoles, 0.07 g) en una porción a una suspensión de la (4-amino-bencil)-metil-(tetrahydro-piran-4-il)-amina, Compuesto 1d (0.25 mmoles, 0.06 g), ácido 4-cloro-3-trifluorometil-benzoico, Compuesto 7a (0.22 mmoles, 0.05 g) y HOBt (0.22 mmoles, 0.03 g) en DMF (5.0 mL) a 0°C. La suspensión resultante se calentó a temperatura ambiente y se agregó un cristal de DMAP y Et₃N (0.65 mmoles, 0.1 mL). La mezcla se agitó durante la noche y produjo una suspensión anaranjada-amarilla. La suspensión se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 20 mL), a continuación una solución de NaOH al 5% (10 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo para proporcionar un residuo, que se purificó vía TCL preparativa (15:1 de CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar la 4-cloro-N-(4-[[metil-(tetrahydro-piran-4-il)-amino]-metil]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, Compuesto 7b (0.06 g, 63%) como un sólido amarillo pálido. MS m/e 427 (M⁺H, 100%).

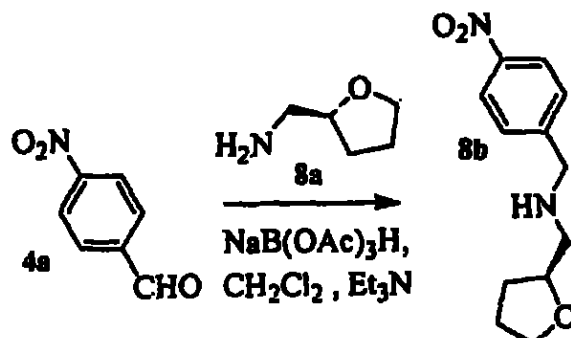
20



Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 7b (0.07 mmoles, 0.03 g) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante reposó durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado amarillo pálido. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido amarillo se lavó con Et₂O (2 X 1 mL) para proporcionar el Compuesto 33 como un sólido amarillo (0.03 g, 96%). MS m/e 441 (M⁺H, 100%).

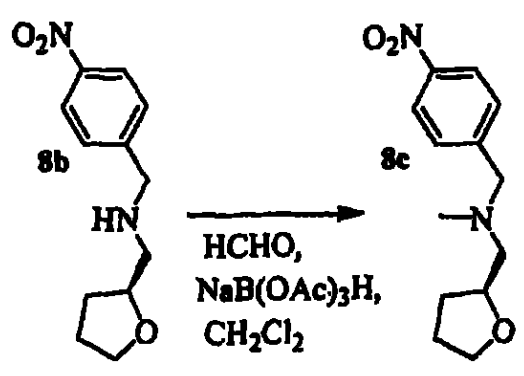
EJEMPLO 8

Yoduro de (2S)-[4-(3,4-dicloro-benzilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amonio (Compuesto 15)



Se agregó NaB(OAc)₃H (3.5 mmoles, 0.75 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído, Compuesto 4a (2.8 mmoles, 0.42 g), (S)-(+)-(tetrahydro-furan-2-il)-metilamina, Compuesto 8a (3.0 mmoles, 0.3 mL) y ácido acético glacial (2 gotas) en CH₂Cl₂ (25 mL) y la suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la formación de la (S)-(4-nitro-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina, Compuesto 8b (MS m/e 237, 100%).

5

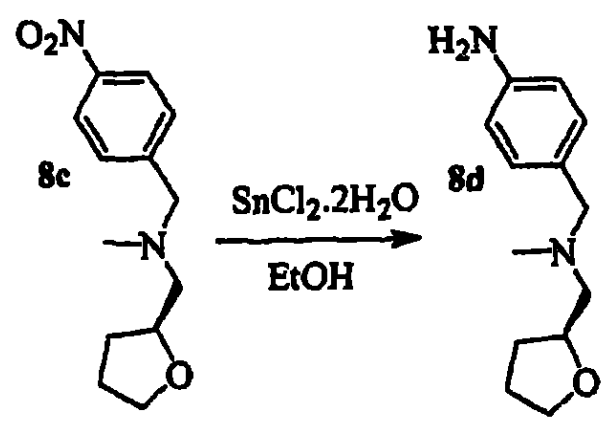


10

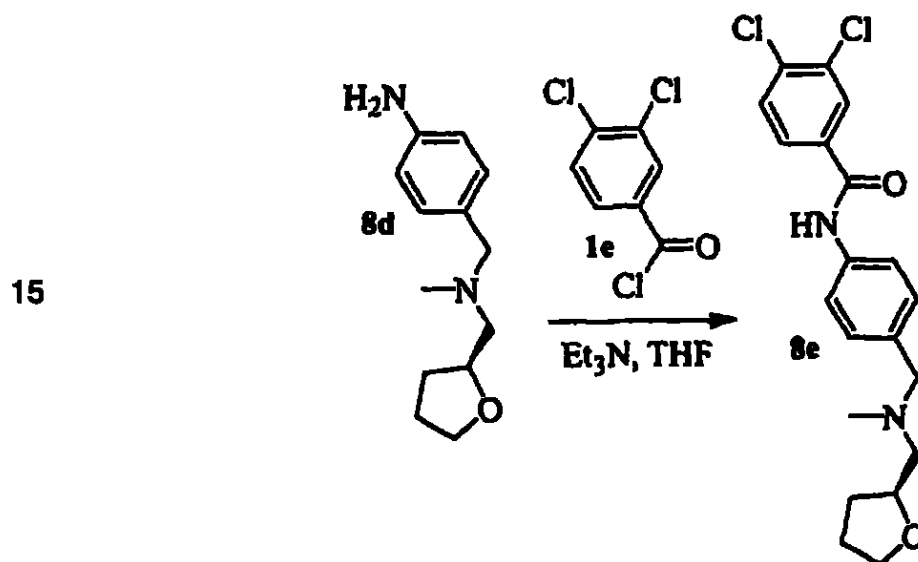
Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9.6 mmoles, 0.8 mL) se agregó a la mezcla de reacción, seguido por NaB(OAc)₃H (3.5 mmoles, 0.75 g) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El residuo gomoso así obtenido se caracterizó espectroscópicamente como que es la (S)-metil-(4-nitro-bencil)-(tetrahidro-

15 furan-2-ylmetil)-amina, Compuesto 8c (0.74 g). MS m/e 251 (M⁺H, 100%).

20

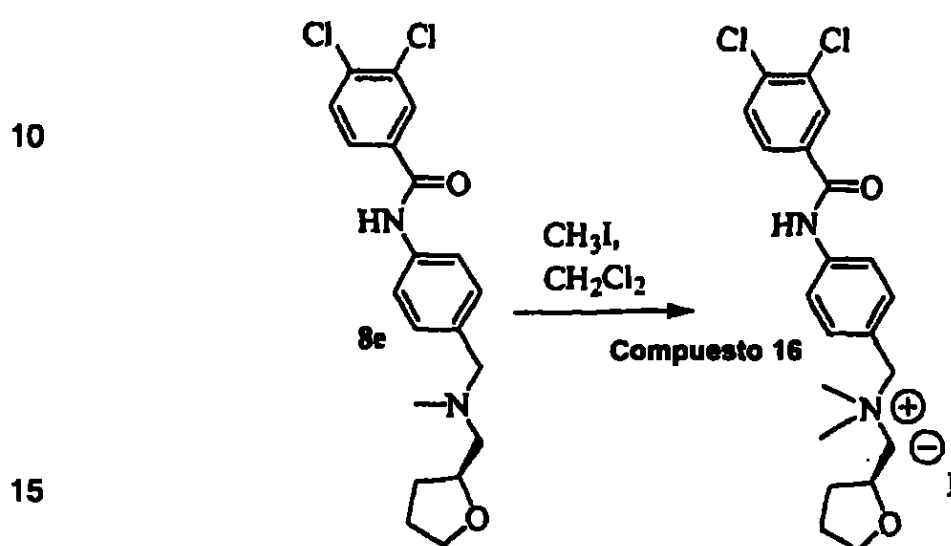


$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.0 mmoles, 2.35 g) se agregó a una solución del
 Compuesto 8c (2.8 mmoles, 0.74 g) en EtOH (25 mL) a temperatura ambiente
 y la solución amarilla resultante se agitó durante la noche. El solvente se
 eliminó in vacuo. El residuo se basificó con una solución de NaOH 2N y la
 5 capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 30 mL). Las capas orgánicas
 combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó in
 vacuo para obtener la (S)-4-[(metil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino)-metil]-
 fenilamina, Compuesto 8d como un aceite amarillo espeso (0.54 g, 88% de
 rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS m/e 221
 10 (M^+H , 100%).



20 A solución del cloruro de 3,4-diclorobenzilo, Compuesto 1e
 (0.25 mmoles, 0.05 g) en THF (5 mL) se agregó a una solución del
 Compuesto 8d (0.25 mmoles, 0.06 g) y Et_3N (0.5 mmoles, 0.07 mL) en THF (3
 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La suspensión

amarilla pálida se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 20 mL) seguido por salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (15:1 de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar la (S)-3,4-dicloro-N-(4-[[metil-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-amino]-metil]-fenil)-benzamida, Compuesto 8e como un sólido amarillo pálido (0.06 g, 61%). M.S. m/e 393 (M⁺H, 100%).



Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 8e (0.07 mmoles, 0.03 g) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a temperatura ambiente y la solución resultante se dejó reposar durante la noche. Se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido amarillo se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto 15 como un polvo blanco mate (0.04 g, 97%). MS m/e 534 (M, 100%).

20

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 8 y los reactivos y materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la invención pueden prepararse, incluyendo (MS: datos de Espectrometría de Masas como MS m/e M⁺H):

5

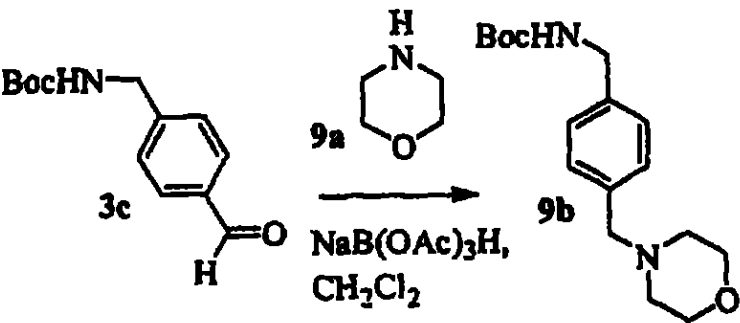
Compuesto	Nombre	MS
16	yoduro de (2R)-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amonio	407
165	yoduro de (2S)-[4-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil]-dimetil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amonio	412

10

EJEMPLO 9

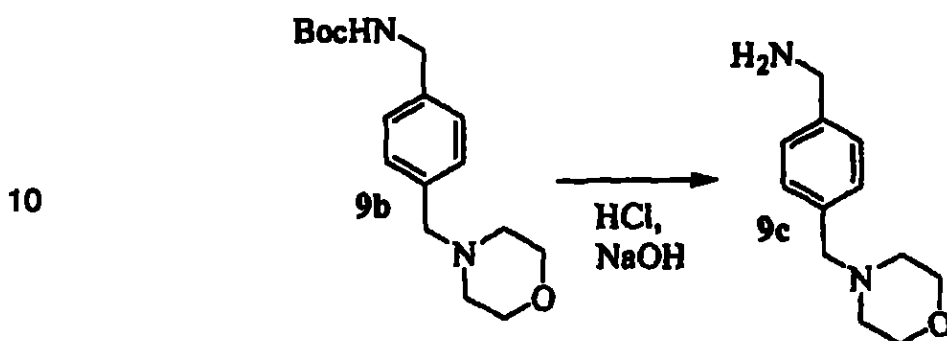
Yoduro de 4-metil-4-(4-[(3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilolilamino]-metil)-bencil)-morfolin-4-ilo (Compuesto 62)

15



NaB(OAc)₃H (0.82 mmoles, 0.17 g) se agregó a una mezcla del
 20 éster ter-butilico del ácido (4-formil-bencil)-carbámico Compuesto 3c (0.75 mmoles, 0.17 g) y morfolina, Compuesto 9a (0.75 mmoles, 0.07 mL) en CH₂Cl₂ (20 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N

y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo a un producto crudo como un aceite amarillo pálido. MS m/e 307 (M^+H , 100%). El producto se purificó mediante TLC preparativa (10:1 de CH_2Cl_2 :MeOH, $R_f = 0.5$) para proporcionar el éster ter-butílico del ácido (4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-carbámico, Compuesto 9b.

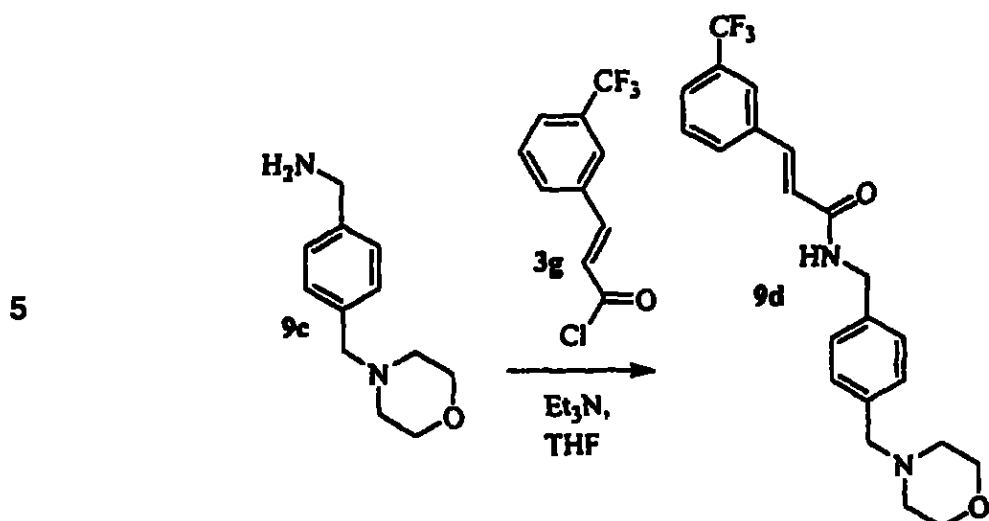


El Compuesto 9b se disolvió en CH_2Cl_2 y se agitó con HCl en dioxano a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente se eliminó para obtener un residuo gomoso, el cual se basificó con NaOH 2N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para obtener la 4-morfolin-4-ilmetil-bencilamina, Compuesto 9c como un aceite amarillo pálido (peso 0.09 g, 58% de rendimiento). MS m/e 207 (M^+H , 100%).

15

20

115



Una solución de cloruro de 3-(3-trifluorometil-fenil)-acrililoilo,

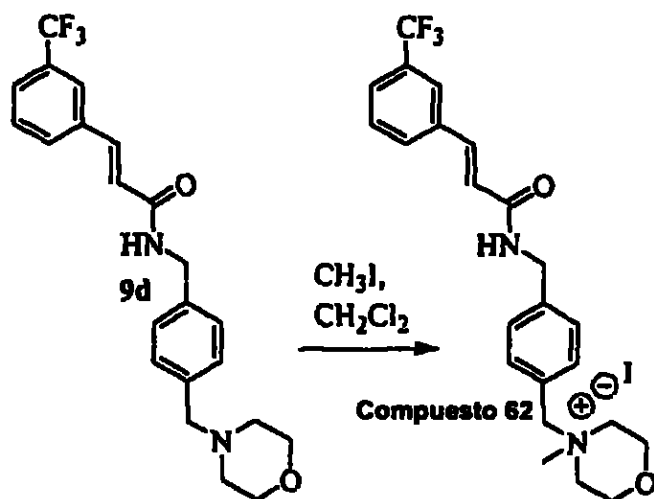
10 Compuesto 3g (0.3 mmoles, 0.07 g) en THF (2 mL) se agregó gota a gota a una solución del Compuesto 9c (0.19 mmoles, 0.04 g) y Et₃N (0.8 mmoles, 0.14 mL) en THF (10 mL) a 0°C. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa acuosa

15 se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El solvente se eliminó in vacuo y el aceite amarillo gomoso resultante se purificó mediante TLC preparativa (10:1 de CH₂Cl₂/MeOH, R_f = 0.5) para proporcionar la N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida, Compuesto 9d

20 como un sólido amarillo pálido (0.06 g, 77%). MS m/e 405 (M⁺H, 100%).

116

5



Se agregó gota a gota MeI (1.28 mmoles, 0.08 mL) a una
 10 solución del Compuesto 9d (0.07 mmoles, 0.03 g) en una mezcla de
 acetona/acetonitrilo (2 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente
 durante 24 horas y se concentró. El residuo resultante se lavó con éter (2x1
 mL) y se secó bajo alto vacío para proporcionar el Compuesto 62 (0.03 g,
 78%). MS m/e 546 (M).

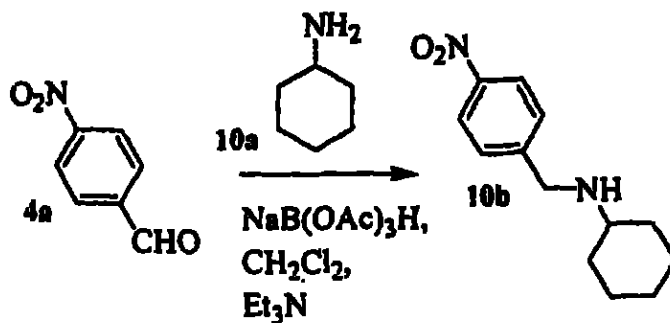
15

EJEMPLO 10

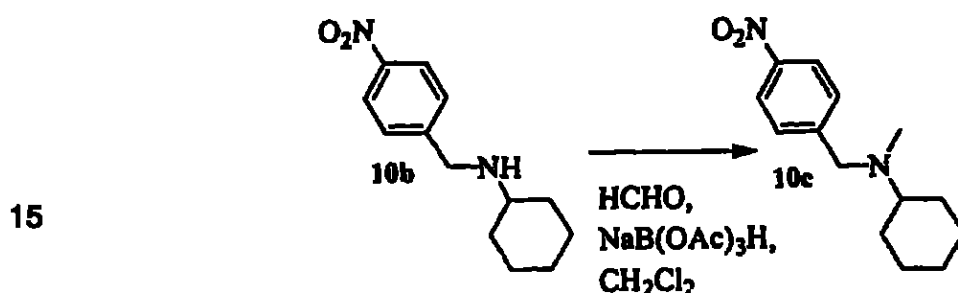
Yoduro de [4-(3-bromo-benzoilamino)-bencil]-ciclohexil-dimetil-amonio

(Compuesto 73)

20



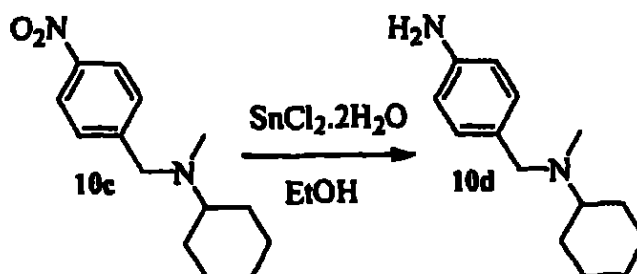
NaB(OAc)₃H (11.0 mmoles, 2.33 g) se agregó a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído, Compuesto 4a (10.0 mmoles, 1.51 g), ciclohexilamina, Compuesto 10a (10.5 mmoles, 1.2 mL) y ácido acético glacial (5 gotas) en CH₂Cl₂ (40 mL) y la suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la formación del producto (MS m/e 235, 100%). La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la ciclohexil-(4-nitro-bencil)-amina, Compuesto 10b como un aceite amarillo (1.56 g, 67% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.



Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9.6 mmoles, 0.8 mL) se agregó a una solución del Compuesto 10b (3.41 mmoles, 0.8 g) en CH₂Cl₂ seguido por NaB(OAc)₃H (7.0 mmoles, 1.5 g) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El residuo gomoso se

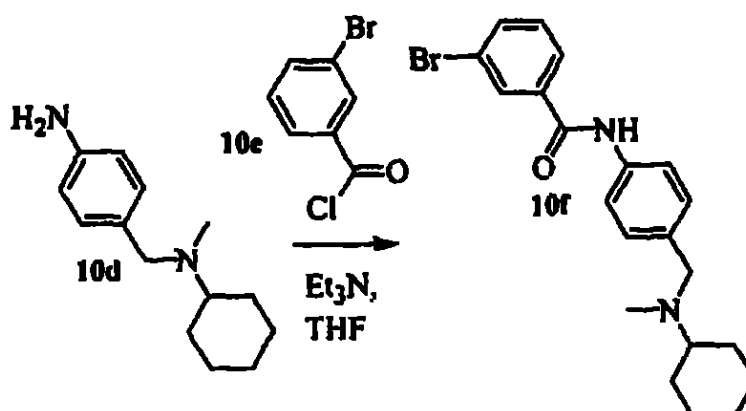
purificó mediante cromatografía en columna (9:1 de EtOAc/MeOH) para proporcionar la ciclohexil-metil-(4-nitro-bencil)-amina, Compuesto 10c como un aceite amarillo (0.8 g, 94% de rendimiento). MS m/e 249 (M^+H , 100%).

5

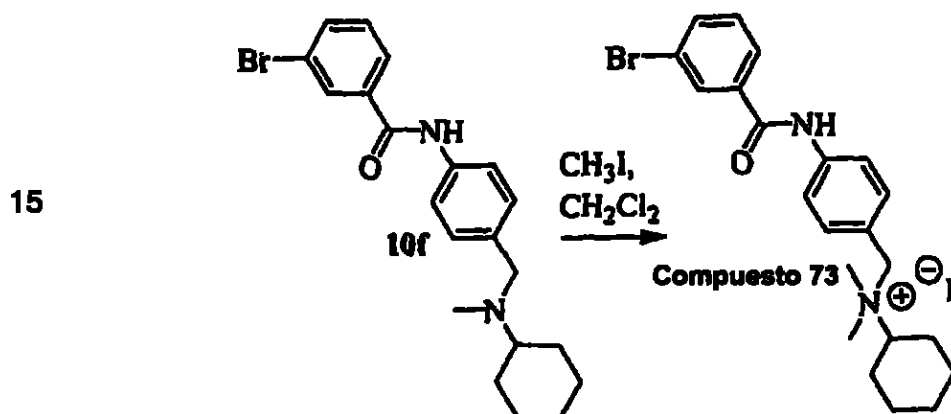


$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (16.0 mmoles, 3.6 g) se agregó a una solución del
 10 Compuesto 10c (3.2 mmoles, 0.8 g) en EtOH (40 mL) a temperatura ambiente y la solución amarilla resultante se agitó durante la noche. El solvente se eliminó in vacuo. El residuo se basificó con una solución de NaOH 2N y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó in
 15 vacuo para obtener la 4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenilamina, Compuesto 10d como un aceite amarillo espeso (0.69 g, 98% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS m/e 219 (M^+H , 100%).

20



Una solución de cloruro de 3-bromobenzoilo, Compuesto 10e (0.8 mmoles, 0.15 g) se agregó a una solución del Compuesto 10d (0.7 mmoles, 0.2 g) y Et₃N (0.8 mmoles, 0.14 mL) en THF (15 mL) en THF (5 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La suspensión amarilla pálida se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 20 mL) seguido por una solución al 5% de NaOH (10 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (15:1 de CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar la 3-bromo-N-{4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-benzamida, Compuesto 10f como un sólido amarillo pálido (0.21 g, 75%). MS m/e 401 (M⁺H, 100%).

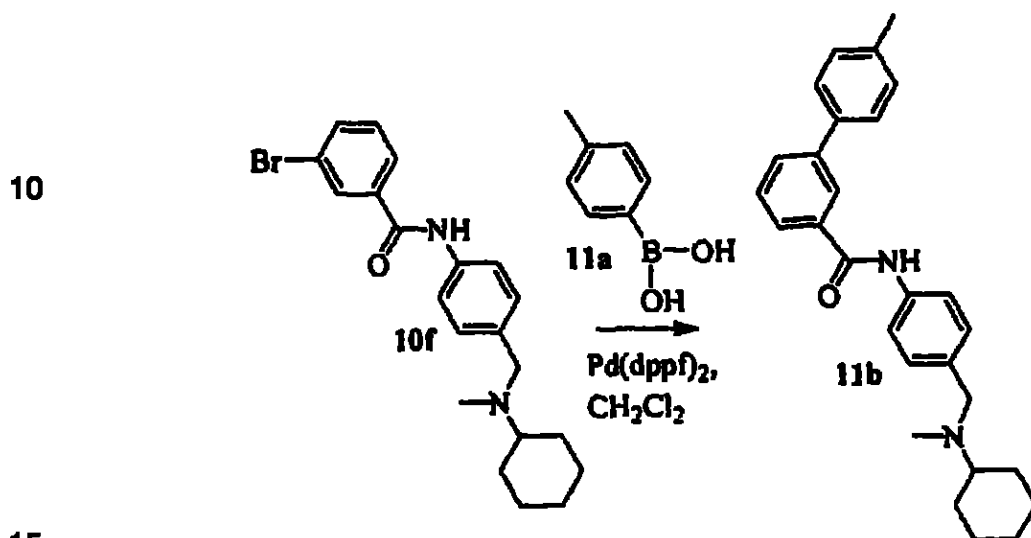


Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 10f (0.07 mmoles, 0.03 g) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a temperatura ambiente y la solución resultante se dejó reposar durante la noche. Se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido amarillo se

lavó con Et₂O para proporcionar el Compuesto 73 como un sólido amarillo pálido (0.04 g, 99%). MS m/e 542 (M, 100%).

EJEMPLO 11

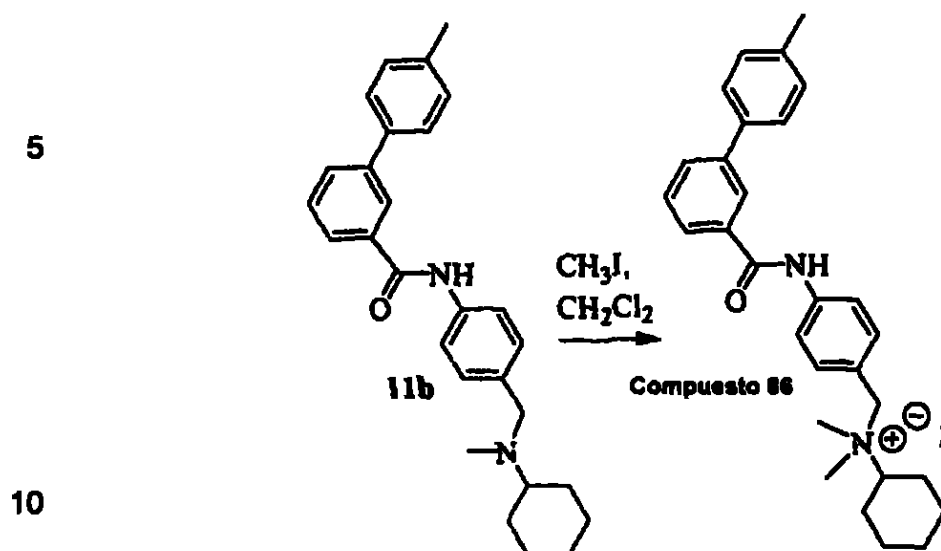
5 Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(4'-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-
bencil)-amonio (Compuesto 86)



K₂CO₃ (0.2 mmoles, 0.03 g) y un complejo de catalizador de Pd(dppf)₂:DCM (1:1) (0.03 mmoles, 0.02 g) se agregaron a una mezcla de la 3-bromo-N-{4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-benzamida, Compuesto 10f (0.1 mmoles, 0.04 g) y ácido p-tolilborónico, Compuesto 11a (0.12 mmoles, 0.02 g) en una solución mezclada de tolueno/etanol/agua (7 mL/1 mL/1 mL). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 5 horas, se concentró y purificó con TLC preparativa (10% de MeOH/2% de Et₃N/88% de EtOAc) para

20

proporcionar la {4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}amida del ácido 4'-metil-bifenil-3-carboxílico, Compuesto 11b (0.02 g, 48%). MS m/e 413 (M+1).



Se agregó gota a gota yodometano (0.32 mmoles, 0.02 mL) a una solución del Compuesto 11b (0.012 mmoles, 0.005 g) en acetona/acetonitrilo (1 mL, 0.5 mL/0.5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se concentró. El residuo obtenido se lavó con éter (2x1 mL) y se secó bajo un alto vacío para proporcionar el Compuesto 86 (0.01 g, 89%). MS m/e 427 (M⁺H).

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 11 y reactivos y materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse, incluyendo (MS: datos de Espectrometría de Masas como MS m/e M⁺H):

122

Compuesto	Nombre	MS
85	yoduro de dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-{4-[(4'-trifluorometil-bifenil-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	483
87	yoduro de dimetil-{4-[(4'-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	429
88	yoduro de {4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	415

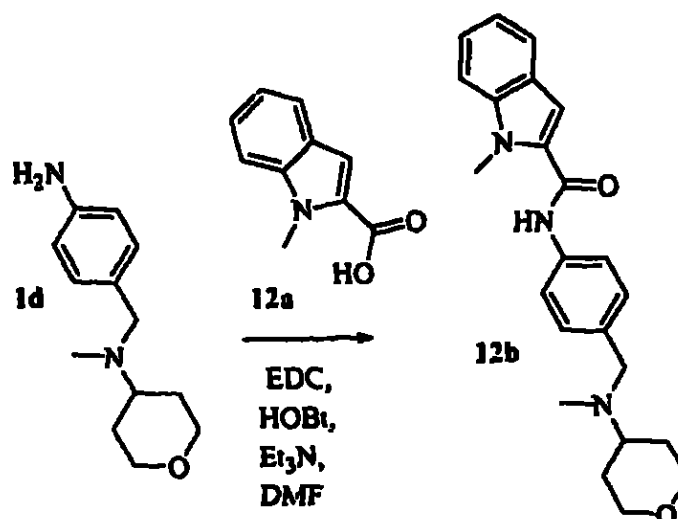
5

EJEMPLO 12

Yoduro de dimetil-{4-[(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio (Compuesto 158)

10

15



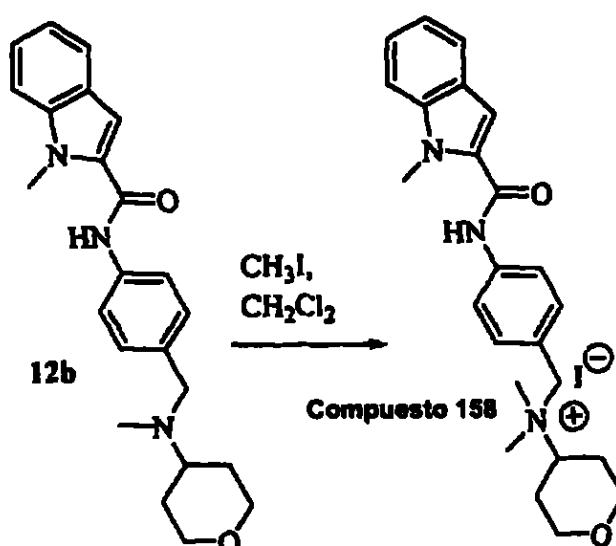
Se agregó EDIC (0.33 mmoles, 0.07 g) en una porción a una mezcla de la (4-amino-bencil)-metil-(tetrahydro-piran-4-il)-amina, Compuesto 1d (0.25 mmoles, 0.06 g), ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico, Compuesto 12a (0.22 mmoles, 0.04 g) y HOBT (0.22 mmoles, 0.03 g) en DMF (5.0 mL) a 0°C. La suspensión resultante se calentó a temperatura ambiente y a continuación se agregó un cristal de DMAP y Et₃N (0.65 mmoles, 0.1 mL) y la

122
123

mezcla de reacción se agitó durante la noche. La suspensión anaranjada-amarilla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 20 mL) seguido por una solución al 5% de NaOH (10 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (15:1 de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar la (4-[[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-metil]-fenil)-amida del ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico, Compuesto 12b como un sólido amarillo pálido (0.05 g, 60%). MS m/e 378 (M⁺H, 100%).

10

15



Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 12b (0.08 mmoles, 0.03 g) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reposar durante la noche y se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido amarillo se lavó con Et₂O para

20

123
124

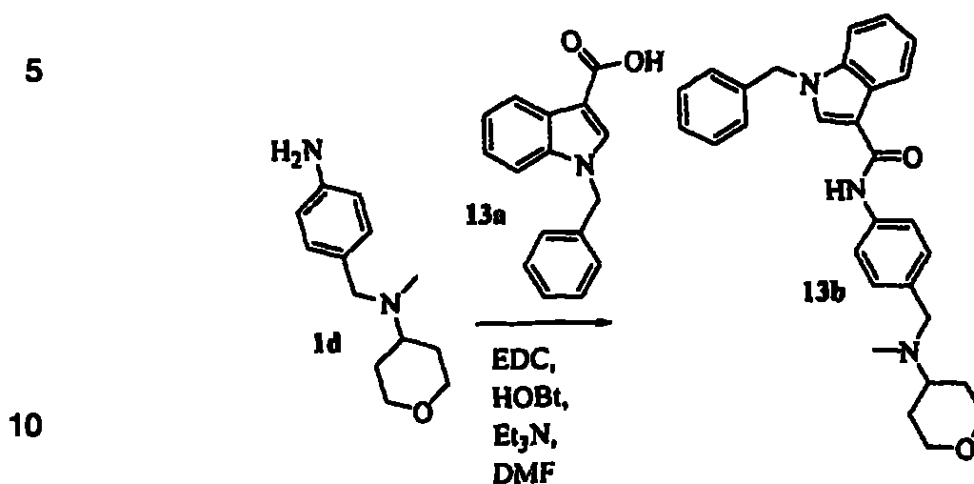
obtener el Compuesto 158 como un sólido amarillo (0.03 g, 77%). MS m/e 391 (M⁺H, 100%).

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 12 y reactivos y materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la presente invención
5 pueden prepararse, incluyendo (MS: datos de Espectrometría de Masas como MS m/e M⁺H):

Compuesto	Nombre	MS
159	yoduro de {4-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	412
160	yoduro de {4-[(5-bromo-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	456
10 161	yoduro de dimetil-{4-[(1-metil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	392
163	yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	390
166	yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil-{4-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	422
174	yoduro de {4-[(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	429
175	yoduro de {4-[(2,5-dicloro-tiofen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	413
15 176	yoduro de {4-[(benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	395
177	yoduro de {4-[(benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	393
178	yoduro de {4-[(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	427

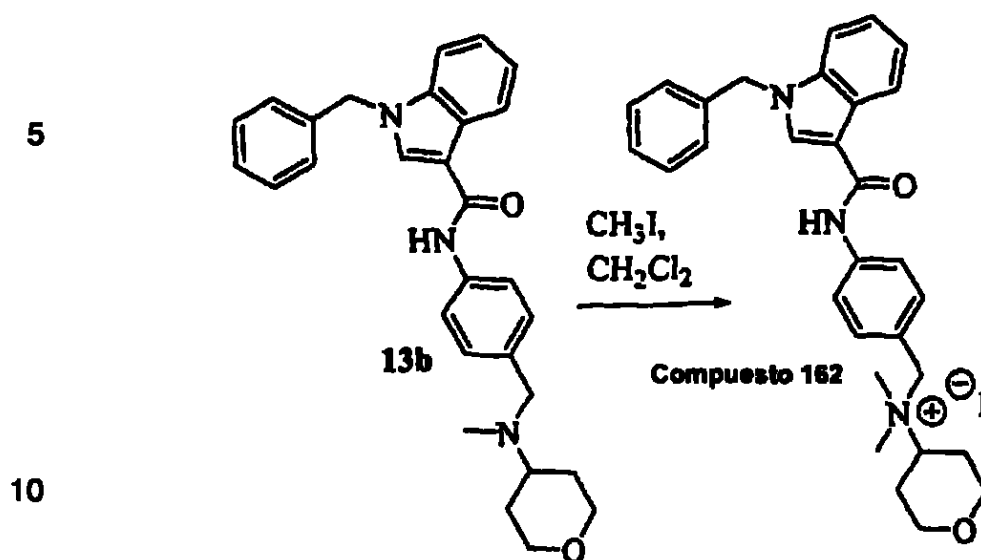
EJEMPLO 13

Yoduro de {4-[(1-bencil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Compuesto 162)



Se agregó EDCI (0.33 mmoles, 0.07 g) en una porción a una suspensión de la (4-amino-bencil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 1d (0.25 mmoles, 0.06 g), ácido 1-bencil-1H-indol-3-carboxílico, Compuesto 13a (0.22 mmoles, 0.06 g) y HOBt (0.22 mmoles, 0.03 g) en DMF (5.0 mL) a 0°C. La suspensión resultante se calentó a temperatura ambiente y a continuación se agregó un cristal de DMAP y Et₃N (0.65 mmoles, 0.1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La suspensión anaranjada-amarilla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 20 mL) seguido por una solución al 5% de NaOH (10 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (15:1 de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el

Compuesto 13b como un sólido amarillo pálido (0.07 g, 71%). MS m/e 454 (M^+H , 100%).



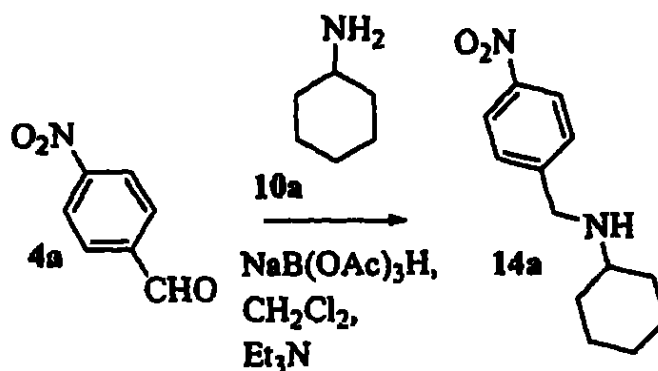
Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 13b (0.08 mmoles, 0.04 g) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reposar durante la noche y se observó un precipitado amarillo.

15 El solvente se eliminó in vacuo y el sólido amarillo se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto 162 como un sólido amarillo (0.05 g, 84%). MS m/e 489 (M^+H , 100%).

EJEMPLO 14

Yoduro de {4-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil- dimetil-amonio (Compuesto 164)

5

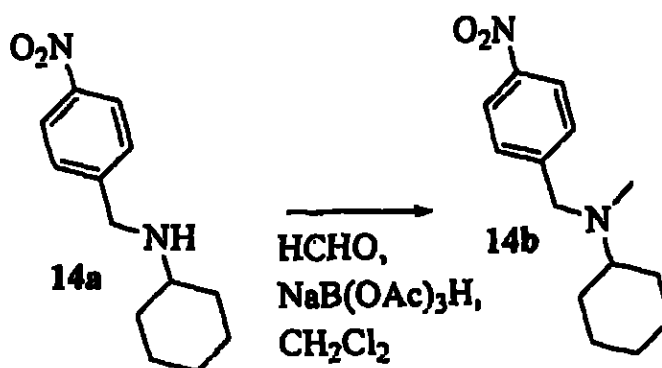


10

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (11.0 mmoles, 2.33 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído, Compuesto 4a (10.0 mmoles, 1.51 g), ciclohexilamina, Compuesto 10a (10.5 mmoles, 1.2 mL) y ácido acético glacial (5 gotas) en CH₂Cl₂ (40 mL) y la suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la formación del producto (MS m/e 235, 100%). La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar la N-ciclohexil-(4-nitro-bencil)-amina, Compuesto 14a (1.56 g, 67%) como un aceite amarillo, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

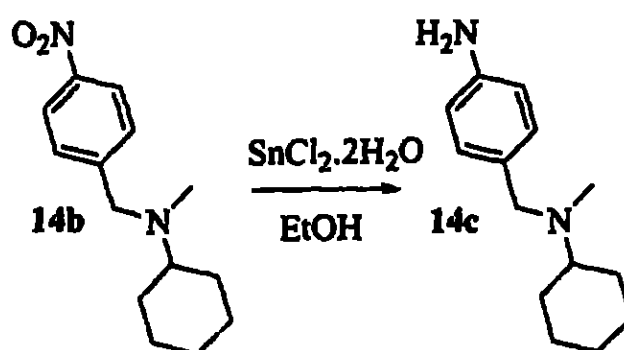
20

5

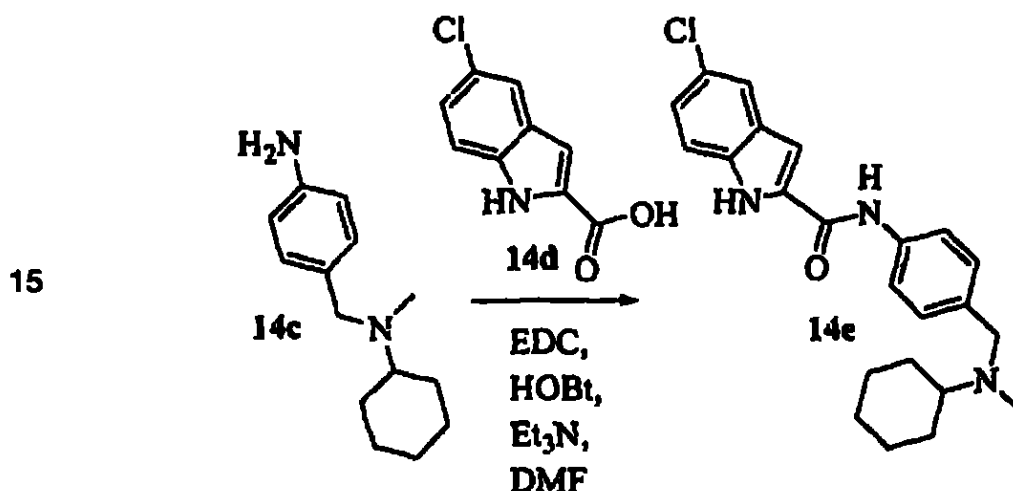


Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9.6 mmoles, 0.8 mL) se agregó a una solución del Compuesto 14a (3.41 mmoles, 0.8 g) en CH₂Cl₂, seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (7.0 mmoles, 1.5 g). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El residuo gomoso resultante se purificó mediante cromatografía en columna (9:1 de EtOAc/MeOH) para proporcionar la ciclohexil-metil-(4-nitro-bencil)-amina, Compuesto 14b (0.8 g, 94%) como un aceite amarillo. MS m/e 249 (M⁺H, 100%).

20



SnCl₂·2H₂O (16.0 mmoles, 3.6 g) se agregó a una solución del
 Compuesto 14b (3.2 mmoles, 0.8 g) en EtOH (40 mL) a temperatura
 ambiente. La solución amarilla resultante se agitó durante la noche y el
 solvente se eliminó in vacuo. El residuo resultante se basificó con una
 5 solución de NaOH 2N y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 30 mL).
 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el
 solvente se eliminó in vacuo para obtener la 4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-
 fenilamina, Compuesto 14c (0.69 g, 98%) como un aceite amarillo espeso,
 que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/e 219
 10 (M⁺H, 100%).

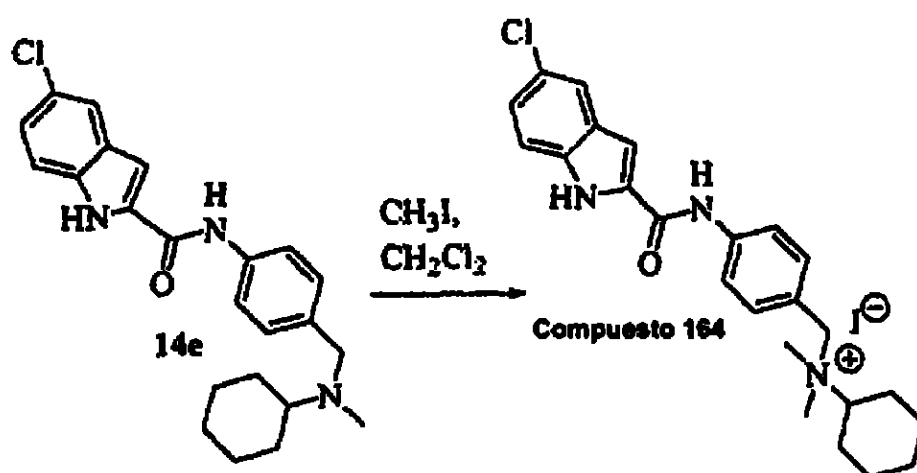


Se agregó EDCI (0.33 mmoles, 0.07 g) en una porción a una
 20 suspensión del Compuesto 14c (0.25 mmoles, 0.05 g), ácido 5-cloro-1H-indol-
 carboxílico, Compuesto 14d (0.22 mmoles, 0.04 g) y HOBt (0.22 mmoles, 0.03
 g) en DMF (5.0 mL) a 0°C. La suspensión resultante se calentó a temperatura
 ambiente y a continuación se agregó un cristal de DMAP y Et₃N (0.65 mmoles,

0.1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La suspensión anaranjada-amarilla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 20 mL), seguido por una solución al 5% de NaOH (10 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó, se
5 secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (15:1 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar la {4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico, Compuesto 14e (0.06 g, 68%) como un sólido amarillo pálido. MS m/e 396 (M⁺H, 100%).

10

15



20

Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 14e (0.08 mmoles, 0.03 g) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a temperatura ambiente. La
solución resultante se dejó reposar durante la noche y se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido amarillo resultante se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto 167 como un sólido amarillo (0.04 g, 72%). MS m/e 410 (M⁺H, 100%).

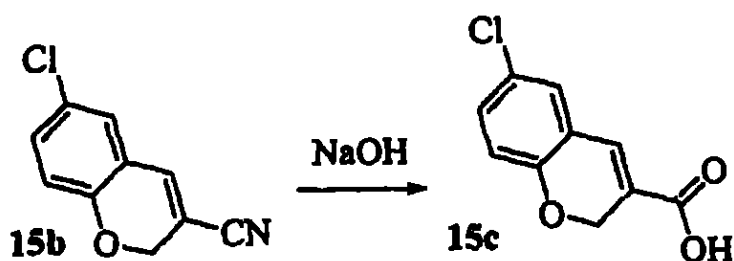
EJEMPLO 15**Yoduro de (2S)-biclclclo[2.2.1]hept-2-il-(4-[(6-cloro-2H-cromen-3-carbonil)-aminol-bencil]-dimetil-amonio (Compuesto 110)**

5

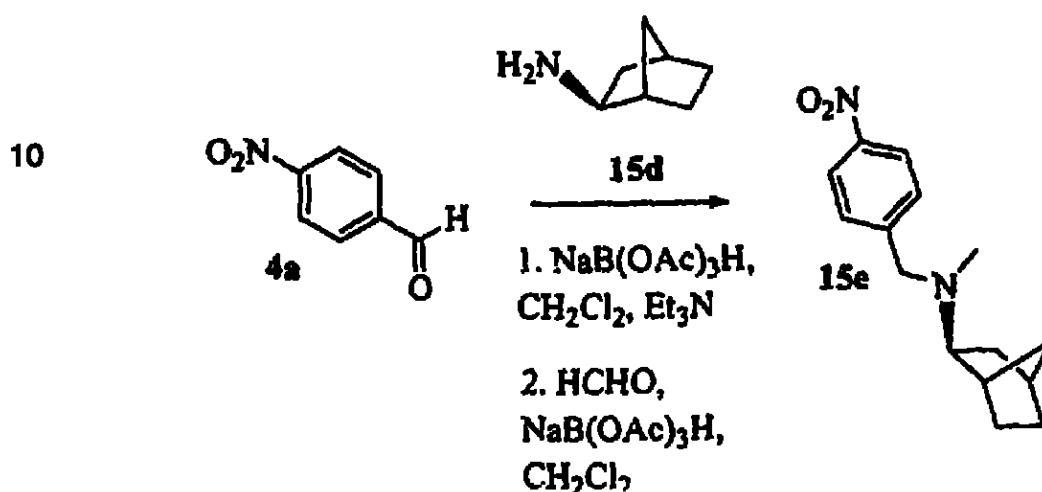


5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído, Compuesto 15a (10.0 mmoles, 1.7 g), acrilonitrilo (50.0 mmoles, 2.14 mL) y DABCO (2.33 mmoles, 0.26 g) se mezclaron juntos y se calentaron a reflujo durante la noche, utilizando un baño de aceite. Después, el matraz se enfrió a temperatura ambiente, se agregó Et₂O (100 mL) y la capa de Et₂O se lavó con una solución al 10% de NaOH, seguido por HCl 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para obtener el 6-cloro-2H-cromen-3-carbonitrilo, Compuesto 15b como un sólido amarillo (1.42 g, 74%), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional (lo anterior se describe en Wise, L. et al. J. Med. Chem., 1988, 31, 688).

20

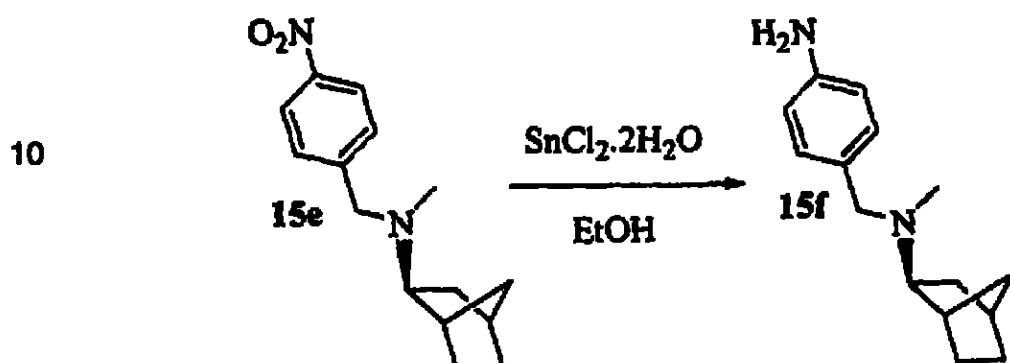


THF (2 mL) y una solución al 10% de NaOH (100 mL) se agregaron a un matraz de fondo redondo que contiene el Compuesto 15b (7.43 mmoles, 1.42 g). La solución se calentó a reflujo durante 4 horas. El matraz se sumergió en un baño de hielo y la solución se acidificó mediante la adición cuidadosa de HCl concentrado. El sólido amarillo pálido resultante se filtró y se secó en un horno a vacío para obtener el ácido 6-cloro-2H-cromen-3-carboxílico, Compuesto 15c (1.02 g, 65%).

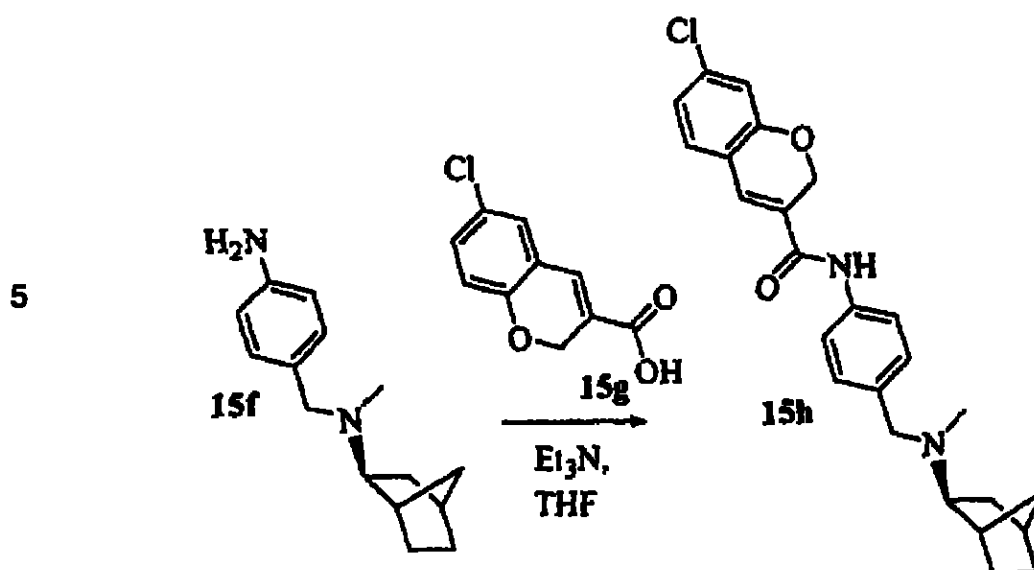


Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3.5 mmoles, 0.75 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído, Compuesto 4a (2.8 mmoles, 0.42 g), (2S)-biclido[2.2.1]hept-2-ilamina, Compuesto 15d (3.0 mmoles, 0.33 g) y ácido acético glacial (3 gotas) en CH₂Cl₂ (40 mL). La suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción mostró la formación del producto (MS m/e 247, 100%). Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9.6 mmoles, 0.8 mL) se agregó a la mezcla de reacción, seguido por triacetoxiborohidruro de sodio

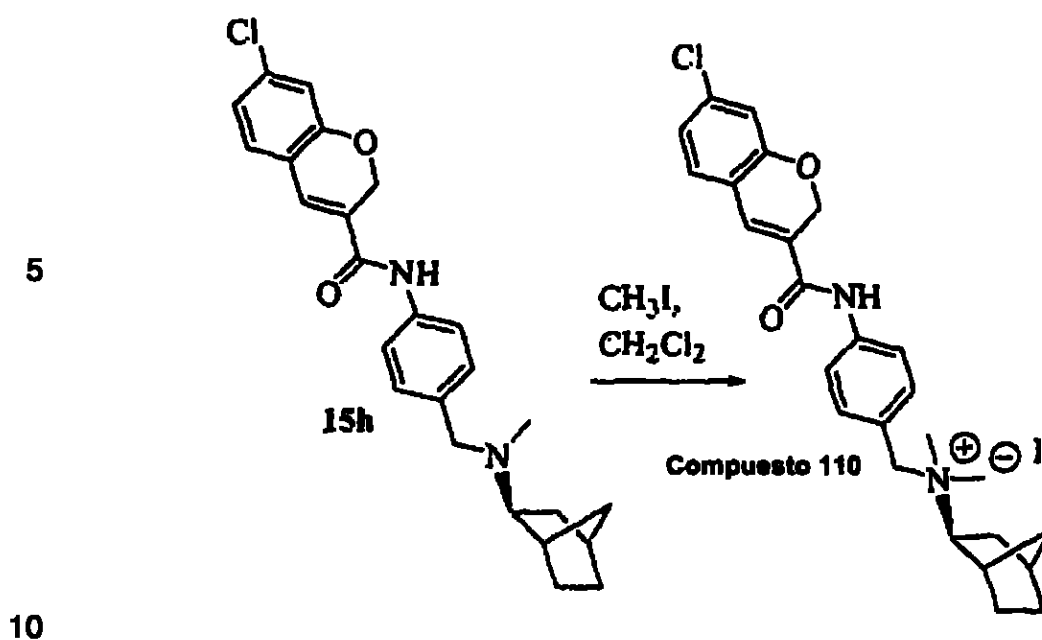
(3.5 mmoles, 0.75 g) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para obtener la (2S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-(4-nitro-bencil)-amina, Compuesto 15e (0.72 g, 98%) como un aceite anaranjado. MS m/e 261 (M⁺H, 100%), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.



SnCl₂·2H₂O (10.4 mmoles, 2.35 g) se agregó a una solución del Compuesto 15e (2.76 mmoles, 0.72 g) en EtOH (25 mL) a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó durante 2 días. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo resultante se basificó con una solución de NaOH 2N y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó in vacuo para obtener la (2S)-(4-amino-bencil)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-amina, Compuesto 15f (0.54 g, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo espeso. MS m/e 231 (M⁺H, 100%), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.



10 Se agregó EDCI (0.33 mmoles, 0.07 g) en una porción a una
suspensión del Compuesto 15f (0.24 mmoles, 0.06 g), ácido 6-cloro-2H-
cromen-3-carboxílico, Compuesto 15g (0.22 mmoles, 0.04 g) y HOBt (0.22
mmoles, 0.03 g) en DMF (5.0 mL) a 0°C. La suspensión resultante se calentó
a temperatura ambiente y a continuación se agregó un cristal de DMAP y Et₃N
15 (0.65 mmoles, 0.1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La
suspensión anaranjada-amarillo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (25
mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 20 mL), seguido por una
solución al 5% de NaOH (10 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó, se
secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo
20 resultante se purificó mediante TLC preparativa (15:1 de CH₂Cl₂/MeOH) para
proporcionar la (2S)-[4-[(biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-amino)-metil]-fenil]-amida
del ácido 6-cloro-2H-cromen-3-carboxílico, Compuesto 15h (0.06 g, 61%)
como un sólido amarillo pálido. MS m/e 423 (M⁺H, 100%).



Se agregó yodometano (0.5 mL) a una solución del Compuesto 15h (0.08 mmoles, 0.03 g) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a temperatura ambiente y la solución resultante se dejó reposar durante la noche. Se observó un precipitado amarillo y el solvente se eliminó in vacuo. El sólido amarillo resultante se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto 110 (0.05 g, 96%) como un sólido amarillo. MS m/e 437 (M⁺H, 100%).

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 15 y reactivos y materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse, incluyendo (MS: datos de Espectrometría de Masas como MS m/e M⁺H):

135
136

	Compuesto	Nombre	MS
5	95	yoduro de {4-[(6-bromo-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	471
	96	yoduro de {4-[(6-cloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	427
	97	yoduro de {4-[(6-bromo-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	469
	98	yoduro de {4-[(6-cloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	425
	99	yoduro de {4-[(6-bromo-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-metil}-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	485
10	100	yoduro de {4-[(5,7-dicloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	461
	101	yoduro de ciclohexil-{4-[(5,7-dicloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	459
	102	yoduro de {4-[(6,8-dicloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	461
	103	yoduro de dimetil-{4-[(6-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	104	yoduro de {4-[(6-metoxi-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	423
	105	yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(6-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	405
	106	yoduro de ciclohexil-{4-[(6-metoxi-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	421
15	107	yoduro de ciclohexil-{4-[(6,8-dicloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	459
	108	yoduro de (2R)-{4-[(6-cloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amonio	427
	109	yoduro de (2S)-{4-[(6-cloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amonio	427
20	111	yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-il-{4-[(6,8-dicloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	471
	112	yoduro de dimetil-{4-[(8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	113	yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	405
	114	yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	439
	115	yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	441

256
137

Compuesto	Nombre	MS
5	116 yoduro de ciclohexil-{4-[(7,8-dicloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	459
	117 yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-il-{4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	451
	118 yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-cicloheptil-dimetil-amonio	453
	119 yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclopentil-dimetil-amonio	425
	120 yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	443
10	121 yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-metil}-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	455
	122 yoduro de {4-[(6,8-dicloro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	463
	123 yoduro de ciclohexil-{4-[(6-fluoro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	409
	124 yoduro de ciclohexil-{4-[(5-fluoro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	409
	125 yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(6-trifluorometil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	459
15	126 yoduro de ciclohexil-{4-[(8-fluoro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	409
	127 yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(7-metil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	405
	128 yoduro de ciclohexil-{4-[(7-metoxi-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	421
	129 yoduro de {4-[(6-ter-butil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	447
	130 yoduro de dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-{4-[(6-trifluorometil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	463
20	131 yoduro de {4-[(5-fluoro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	413
	132 yoduro de {4-[(6-fluoro-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	413
	133 yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(5-trifluorometil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	459
	134 yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(8-trifluorometil-2H-cromen-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	459
	135 yoduro de {4-[(3H-benzo[f]cromen-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	443
	136 yoduro de 1-{4-[(3H-benzo[f]cromen-2-carbonil)-amino]-bencil}-1-metil-pirrolidinio	399

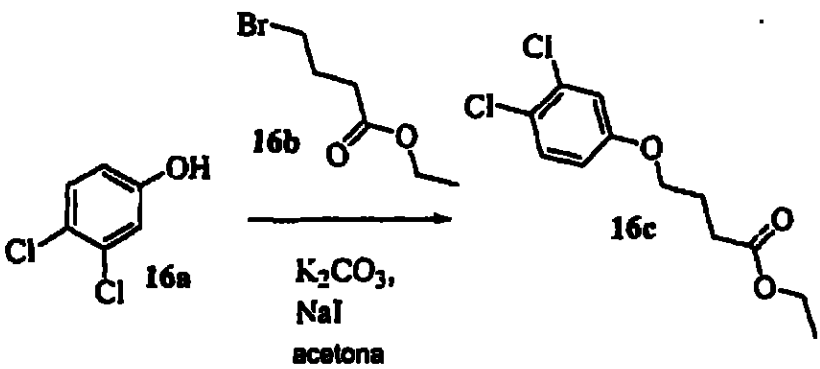
Compuesto	Nombre	MS
137	yoduro de {4-[(3H-benzo[f]cromen-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	441
138	yoduro de {4-[(3H-benzo[f]cromen-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amonio	459
139	yoduro de 4-{4-[(3H-benzo[f]cromen-2-carbonil)-amino]-bencil}-4-metil-morfolin-4-io	415
5 140	yoduro de {4-[(3H-benzo[f]cromen-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amonio	457
141	yoduro de (4-{[(3H-benzo[f]cromen-2-carbonil)-amino]-metil}-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	457

EJEMPLO 16

Yoduro de {4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Compuesto 167)

10

15

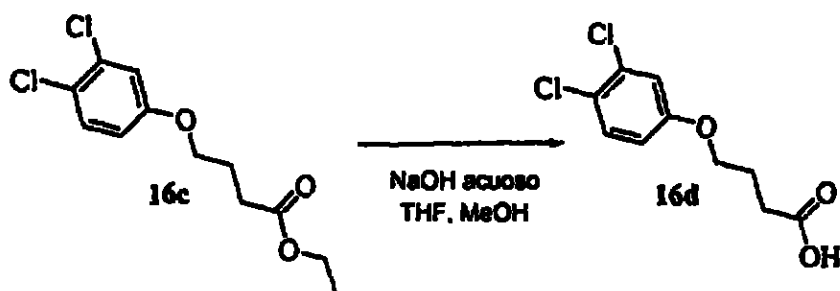


20

Carbonato de potasio (27.5 mmoles, 3.75 g) y yoduro de sodio (0.3333 mmoles, 0.0500 g) se agregaron a una mezcla de reacción de 3,4-dicloro-fenol Compuesto 16a (30.25 mmoles, 4.93 g) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico, Compuesto 16b (27.5 mmoles, 5.36 g) en acetona (60 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis con TLC (4:1 de hexano:EtOAc) no mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y el

análisis con TLC (4:1 de hexano:EtOAc) mostró trazas de la materia prima Compuesto 16a. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, a continuación se basificó con una solución de NaOH 1N y se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar el éster etílico del ácido 4-(3,4-dicloro-fenoxi)-butírico, Compuesto 16c (6.9 g, 90.7%) como un aceite rosa pálido, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.31 (c, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.45- 2.53 (t, 2H), 3.95-4.02 (t, 2H), 4.10-4.20 (c, 2H), 6.71-6.78 (dd, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 7.28- 7.31 (d, 1H).

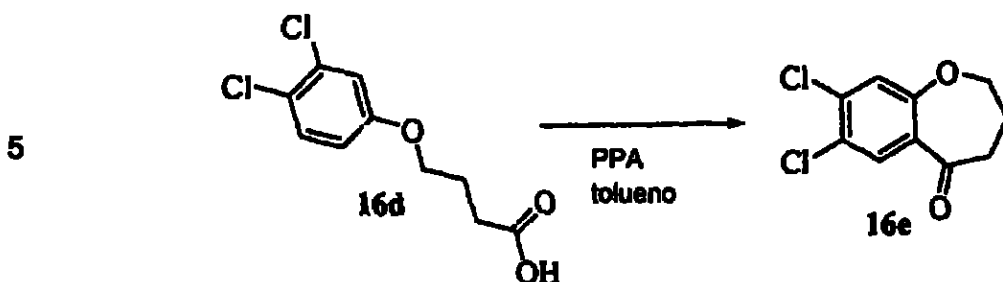


15

Una solución de NaOH 1N (20 mL) se agregó a una solución del Compuesto 16c (7.22 mmoles, 2.00 g) en THF (20 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El THF y el MeOH se eliminaron in vacuo y la solución acuosa restante se acidificó con HCl 1N. Se recolectó un precipitado y se secó en un horno a vacío durante la noche para proporcionar el ácido 4-(3,4-dicloro-fenoxi)-butírico, Compuesto 16d (1.65 g, 92%) como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.05-2.18 (m, 2H), 2.52-2.60 (t, 2H), 3.95-4.05 (t, 2H), 6.70-6.79 (dd, 1H), 6.95-7.12 (d, 1H), 7.24-7.35 (t, 1H).



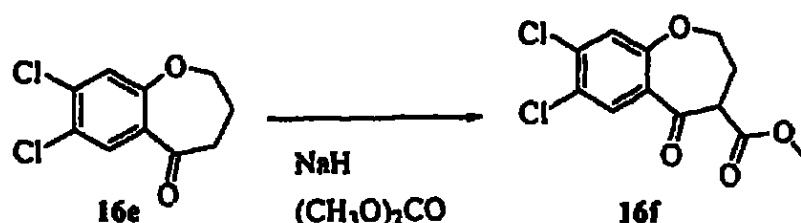
Se agregó ácido polifosfórico (10 equivalentes en peso, 51.2 g) a una solución del Compuesto 16d (0.0206 moles, 5.12 g) en tolueno (51.5 mL).

10 La mezcla se calentó a entre 95 y 100°C (temperatura del baño). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en un vaso de precipitados de agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con Et_2O . Los orgánicos se lavaron con agua y se secaron con MgSO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo, proporcionando un sólido marrón

15 (3.7 g), que se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (2% de EtOAc/Hexano a 10% de EtOAc/Hexano) para proporcionar la 7,8-dicloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona Compuesto 16e (1.52 g, 32%) como un sólido tostado.

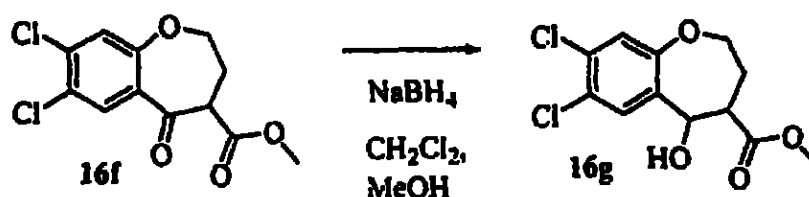
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.18-2.28 (m, 2H), 2.84-2.95 (t, 2H), 4.21-4.32 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

20



- 5 Hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%) (7.754 mmoles, 0.3102 g) y carbonato de metilo (37.41 mmoles, 3.15 mL) se agregaron a un recipiente de reacción. El Compuesto 16e (3.877 mmoles, 1.0 g) se disolvió en carbonato de dimetilo (2 mL) y se agregó gota a gota al recipiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. El análisis con
- 10 TLC mostró una traza de la materia prima Compuesto 16e y la mezcla de reacción se dejó enfriar y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución de HCl 2N (25 mL) a la mezcla, la cual se extrajo entonces con EtOAc. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El solvente se eliminó in vacuo para proporcionar un sólido marrón (1.27 g)
- 15 que se tomó en Et₂O para proporcionar un precipitado tostado. El análisis con TLC (30% de Et₂O/Hexano) mostró que el precipitado es puro (0.800 g). El resto del sólido marrón se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (30% de Et₂O/Hexano) para proporcionar el éster metílico del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, Compuesto
- 20 16f (0.231 g) como un sólido tostado.

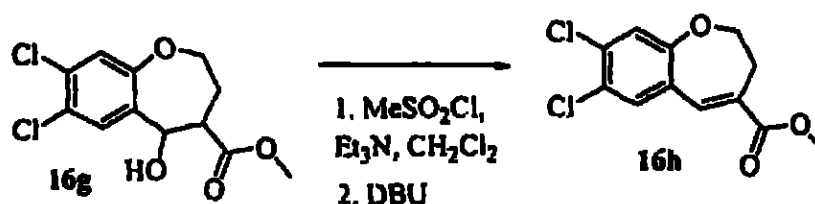
¹H RMN del precipitado (300 MHz, CDCl₃) δ 2.68-2.75 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.32-4.38 (t, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).



- 5 Una solución del Compuesto 16f (1.713 mmoles, 0.4951 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) se enfrió a -15°C mientras se agita. Se agregó MeOH (0.75 mL), seguido por borohidruro de sodio (2.213 mmoles, 0.0837 g) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 1 hora. El análisis con TLC (30% de Et_2O /Hexano) de la mezcla de reacción mostró la formación
- 10 completa del producto, sin trazas de la materia prima. La mezcla de reacción se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo proporcionando el éster metílico del ácido 7,8-dicloro-5-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, Compuesto 16g (0.488 g, 97.8%) como un aceite amarillo, que se utilizó en el siguiente
- 15 paso sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.02-2.14 (m, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.96-4.09 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.56 (s, 1H).

20



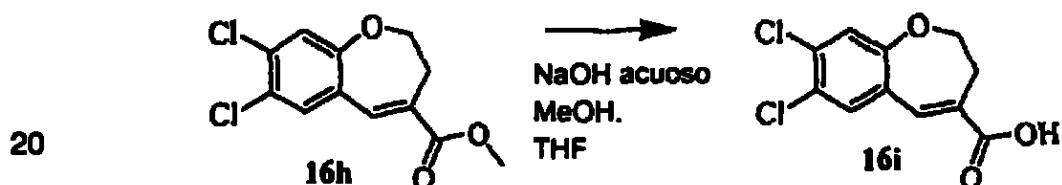
Una solución del Compuesto 16g (1.676 mmoles, 0.4580 g) en CH_2Cl_2 (8 mL) se recolectó a 0°C mientras se agita. Se agregó trietilamina (5.018 mmoles, 0.70 mL), seguido por la adición gota a gota de cloruro de metansulfonilo (2.506 mmoles, 0.19 mL). La mezcla de reacción se dejó

5 calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El análisis con TLC (30% de Et_2O /Hexano) mostró la formación del producto sin trazas de materia prima. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota DBU (6.052 mmoles, 0.90 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Una alícuota de la mezcla de reacción se lavó

10 con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El análisis de RMN mostró la formación completa del producto. El resto de la mezcla se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar el éster metílico del ácido 7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, Compuesto 16h (0.408 g,

15 86.1%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.95-3.00 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.22-4.28 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).



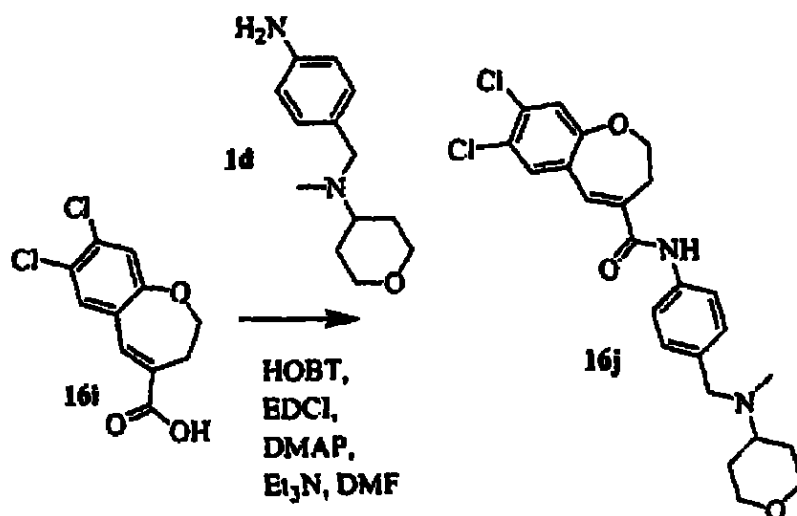
Una solución del Compuesto 16h (1.494 mmoles, 0.408 g), THF (20 mL), MeOH (10 mL) y una solución de NaOH 1N (20 mL) se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó, in vacuo y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl concentrado hasta que se formó un precipitado blanco mate. El sólido se filtró y se secó en un horno a vacío durante la noche para proporcionar el ácido 7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, Compuesto 16i (0.373 g, 96.4%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.90-3.02 (t, 2H), 4.25-4.31 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H).

10

15



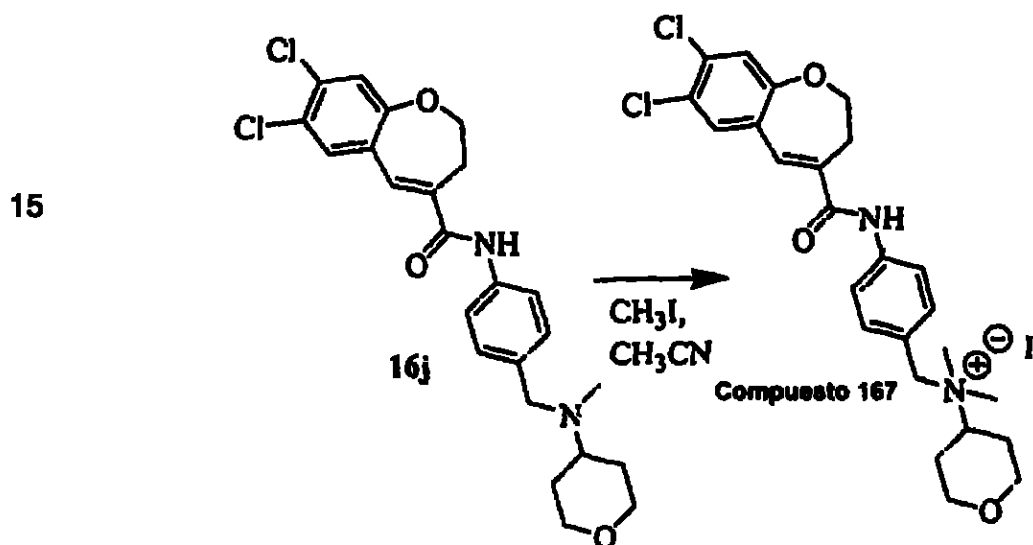
20

Se agregó EDCI (0.3293 mmoles, 0.0631 g) en una porción a una solución del Compuesto 16i (0.2138 mmoles, 0.0554 g), (4-amino-benzil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina, Compuesto 1d (T10) (0.2459 mmoles, 0.0541 g) y HOBT (0.2138 mmoles, 0.0289 g) en DMF (6 mL) a 0°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agregó una cantidad catalítica de DMAP y trietilamina (0.6414 mmoles, 0.09 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con agua,

144
145

solución de NaOH 1N y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El agente
secante se filtró y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar un aceite
amarillo que se purificó mediante una placa de TLC preparativa (9:1 de
EtoAc:MeOH) para proporcionar la (4-[[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-
5 metil]-fenil)-amida del ácido 7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-
carboxílico, Compuesto 16j (0.040 g, 41%) como un sólido amarillo. MS m/e
461 (M⁺H, 90%), (M⁺Na, 100%);

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.80 (m, 5H), 2.16 (s, 3H),
2.58-2.69 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.52 (s, 2H),
10 4.00-4.08 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.2S-7.38 (t,
3H), 7.50-7.55 (d, 2H).



Se agregó yodometano (0.0161 moles, 1.0 mL) a una solución
del Compuesto 16j (0.0433 mmoles, 0.020 g) en acetonitrilo (2 mL), acetona
(2 gotas) y diclorometano (2 gotas) a temperatura ambiente y la solución

resultante se agitó durante la noche. El solvente se eliminó in vacuo y el sólido anaranjado resultante se lavó con Et₂O y se secó en un horno a vacío durante 12 horas para proporcionar el Compuesto 167 (0.0123 g, 78.5%). MS m/e 475 (M⁺H, 100%); MS m/e 477 (M⁺H, 75%).

5 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 16 y reactivos y materias primas apropiados y conocidos, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse, incluyendo (MS: datos de Espectrometría de Masas como MS m/e M⁺H):

	Compuesto	Nombre	MS
10	142	yoduro de (4-[(3-bromo-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-carbonil)-amino]-metil)-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	497
	143	yoduro de {4-[(3-bromo-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	483
	144	yoduro de {4-[(3-bromo-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	481
	145	yoduro de 1-{4-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-carbonil)-amino]-bencil}-1-metil-pirrolidinio	361
15	146	yoduro de ciclohexil-{4-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	403
	147	yoduro de {4-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	405
	148	yoduro de (4-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-carbonil)-amino]-metil)-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	419
20	168	yoduro de ciclohexil-{4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	473
	169	yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-il-{4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	485

Compuesto	Nombre	MS
170	yoduro de (4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carbonil)-amino]-metil)-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	489
171	yoduro de {4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carbonil)-amino]-bencil)-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	405

5

Actividad biológica

Los compuestos de la invención se sometieron a varias pruebas biológicas representativas. Los resultados de estas pruebas pretenden ilustrar la invención de una manera no limitante.

10

EJEMPLO 17

Ensayo de unión al receptor de MCP-1 en células THP-1

Las células THP-1 se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA, EUA). Las células THP-1 se cultivaron en RPMI-1640 suplementado con suero de bovino fetal al 10% en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada, a 37°C. La densidad celular se mantuvo entre 0.5 x 10⁶ células/mL.

Las células THP-1 se incubaron con MCP-1 marcada con ¹²⁵I 0.5 nM (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, MA) en la presencia de concentraciones variables de MCP-1 no marcada (R&D Systems, Minneapolis, MN) o el compuesto de prueba durante 2 horas a 30°C en una placa de 96 pozos. Las células se recolectaron en una placa con filtro, se secaron y se

147
148

agregaron 20 µL de Microscint 20 a cada pozo. Las placas se contaron en un TopCount NXT, Contador de Centelleo y Luminiscencia de Microplaca (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, MA). Los valores blanco (amortiguador solamente) se sustrajeron de todos los valores y los valores tratados con el fármaco se compararon con los valores tratados con el vehículo. Se utilizó MCP-1 1 µM fría para la unión no específica.

El Cuadro 1 lista los valores de CI_{50} para la inhibición de MCP-1 que se une a CCR2, obtenidos de los compuestos de prueba de la invención.

El Cuadro 2 lista los valores de inhibición obtenidos para los compuestos de prueba para MCP-1 que se une a CCR2. Los valores de inhibición (%) se obtuvieron a una concentración de prueba de 25 µM, a menos que se indique de otra manera.

CUADRO 1

Unión Media al Ligando (CI_{50} µM)

20	Compuesto	CI_{50} (µM)	Compuesto	CI_{50} (µM)
	1	2.3	93	0.9
	2	5.5	94	1.3
	3	4.3	95	0.18
	4	3.1	96	0.11
	5	8.3	97	0.45
	6	5	98	0.27
	7	6.3	100	0.52
	10	6.6	101	1.1
	11	3.1	102	0.19
	14	0.06	103	0.82
	15	2	104	1.9
	16	0.85	105	0.32

148
149

	Compuesto	Cl ₅₀ (μM)		Compuesto	Cl ₅₀ (μM)
	17	0.005; 0.01; 0.009		106	1.1
	18	1.8		107	0.17
	19	0.005		108	3.1
	20	0.16		109	5.3
5	21	0.15		110	0.32
	22	1.6		111	2
	23	0.9		112	0.15
	24	0.29; 0.19		113	0.53
	26	0.28		114	0.06
	27	0.75		115	0.05
	28	0.46		116	0.6
	29	0.33		117	0.12
	30	4.2		118	0.2
	31	11.4		119	0.1
10	32	3.4		120	0.03
	33	0.4		122	0.58
	34	2.4		126	0.91
	35	0.4		127	0.08
	37	10.2		128	0.6
	38	5		129	0.15
	39	6.4		130	0.3
	40	1.6		131	0.33
	42	5.7		132	0.13
	43	0.34		133	3.3
15	44	14.6		134	0.47
	45	0.26		135	0.91
	46	1.3		136	4.6
	47	3.7		137	0.08
	48	8.4		138	2.4
	49	11.9		139	9.8
	50	2.6		140	1
	51	2.7		143	0.007
	52	2.6		144	0.33
	53	3.2		146	0.71
20	55	5.4		147	1.2
	56	11.8		151	0.26
	57	13.3		152	1.6
	59	10		153	2.1
	61	2.7		154	4.6
	63	3.5		155	0.49
	66	1.7		156	0.18

149
150

	Compuesto	Cl ₅₀ (µM)		Compuesto	Cl ₅₀ (µM)
	67	2.5		157	0.69
	68	1.5		158	0.4
	69	6.4		159	0.19
	70	0.11		160	0.29
	71	0.17; 0.32		162	1.6
	72	0.58		163	0.62
	73	0.44		164	0.2
5	74	1.5		165	3.3
	75	0.02		166	0.11
	76	0.16		167	0.24
	78	13.4		168	1
	79	0.31		169	0.24
	80	0.03		171	0.56
	81	3		173	8.1
	82	0.05		175	1.5
	83	1.2		176	0.26
	84	3.2		177	0.17
10	85	5.2		178	8.8
	86	6			
	87	3.8			
	88	0.87			
	90	0.22			
	91	4.1			

CUADRO 2

15 **% de Inhibición de la Unión al Ligando**

	Compuesto	% de Inhibición		Compuesto	% de inhibición
	8	34		99	34
	9	65		121	37
	12	38		123	100
	13	29		124	100
	25	15		125	100
20	36	49		141	-21
	41	87		142	-18
	58	53		145	36
	60	20		148	7
	62	9		149	58
	64	63		150	27

150
151

Compuesto	% de Inhibición	Compuesto	% de Inhibición
65	61	161	33
77	53	170	36
89	29	172	17
92	54	174	52

5

EJEMPLO 18

Quimiotaxis inducida por MCP-1 en células THP-1

La quimiotaxis inducida por MCP-1 se corrió en una cámara para quimiotaxis de 24 pozos. Se agregó la MCP-1 (0.01 µg/mL) a la cámara inferior y se agregaron 100 µL de las células THP-1 (1 x 10⁷ células/mL) a la cámara superior. Se agregaron concentraciones variables del compuesto de prueba a las cámaras superior e inferior. Se dejó que las células sufrieran quimiotaxis durante 3 horas a 37°C y 5% de CO₂. Se tomó una alícuota de las células que migraron a la cámara inferior y se contaron, a continuación, se compararon con el vehículo.

Los compuestos de prueba de la invención inhibieron la quimiotaxis inducida por MCP-1 con valores de CI₅₀ de aproximadamente 10 µM a aproximadamente 1 nM.

20

181
152

EJEMPLO 19

Movilización del calcio inducida por MCP-1 en las células THP-1

Las células THP-1 se emplacaron a una densidad de 8×10^5
5 células/ml (100 μ L/pozo) en placas de 96 pozos negras, con fondo
transparente, recubiertas con poli-D lisina. Las células se cargaron con fluo-3
5 μ M durante 45 minutos. El fluo-3 se lavó y las células se incubaron con
concentraciones variables del compuesto de prueba durante 15 minutos. El
cambio en $[Ca^{+}]$, tras la adición de MCP-1 0.2 μ M se determinó utilizando
10 FLIPR y se comparó con el vehículo.

Los compuestos de prueba de la invención inhibieron el influjo
inducido por MCP-1 de los iones Ca^{2+} con valores de CI_{50} de
aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 1 nM.

15

EJEMPLO 20

Inhibición de la uveítis en ratones

El modelo de ratón con uveítis inducida por el lipopolisacárido
(endotoxina bacteriana LPS) se utiliza para probar un compuesto de la
20 invención para la inhibición de la inflamación inducida por MCP-1 en anterior
del ojo (Tuailon N, Shen de F, Berger RB, Lu B, Rollins BJ y Chan CC, MCP-1
expression in endotoxin-induced uveitis, Invest. Ophthalmol Vis. Sci., 2002
Mayo, 43(5): 1493-8).

Después de la inyección intraocular directamente en la cámara anterior del ojo con LPS, se encuentra una cantidad mensurable de MCP-1 en el humor acuoso del ojo en el transcurso de unas pocas horas. El grado de inflamación se cuantifica contando el número de leucocitos dentro del humor acuoso de la cámara anterior (incluyendo un conteo diferencial), determinando la concentración de la proteína en el humor acuoso y confirmando la inhibición de la inflamación mediante examen histológico.

Procedimiento

Un compuesto de prueba se disolvió en suero fisiológico (5 mg/mL), y 10 µL (50 µg) se aplicaron tópicamente al ojo inyectado a 0, 4 y 8 horas con relación a la inyección de LPS. El grupo de control se trató tópicamente con un vehículo de suero fisiológico (no el compuesto de prueba). Una hora después de la última dosis del compuesto (es decir, 9 horas postinyección), los ratones se sacrificaron y se midieron los conteos de leucocitos, neutrófilos y células mononucleares y la concentración de proteína dentro del ojo.

Resultados

En dos ensayos, el compuesto inhibió la infiltración de leucocitos por 66% (±1%). La acumulación de la proteína se inhibió por 52% (±14%). Los conteos diferenciales de células indicaron que el influjo de neutrófilos en el ojo se inhibió por 67%, mientras que el influjo de las células mononucleares

se inhibió por un 40%. El examen histológico confirmó la inhibición del influjo celular.

Basándose en los datos de unión para la inhibición de la inflamación inducida por MCP-1 y los datos para la Inhibición de la uveítis anterior inducida por MCP-1, una dosis efectiva por día para un compuesto de la invención, para tratar la uveítis anterior está en el intervalo de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 0.5 ng. Una modalidad de una dosis efectiva para un compuesto de la invención para el tratamiento de la uveítis anterior es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 0.5 ng. Otra modalidad de una dosis efectiva para tal tratamiento es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 1 ng. Otra modalidad de una dosis efectiva es de aproximadamente 0.5 µg a aproximadamente 1 ng. Una modalidad de una dosis efectiva es también de aproximadamente 0.1 µg a aproximadamente 1 ng.

15

EJEMPLO 21

Inhibición del asma inducido por ovoalbúmina (Ova) en ratones

Los compuestos de prueba de la presente invención fueron activos en dos modelos diferentes de asma inducida por ovoalbúmina (OVA) en ratones.

20

Modelo dependiente de los mastocitos

Los ratones se sensibilizaron mediante inyección i.p. con OVA en suero fisiológico (10 µg) en días alternos (Día 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12). Los grupos de ratones se expusieron por primera vez cada uno mediante inyección intranasal de OVA (Día 40, 43, 46). El compuesto 17 se administró mediante inyección i.p. (30 mg/kg) en días consecutivos (Día 42, 43, 44, 45, 46). En comparación con el vehículo, el influjo de leucocito se inhibió por 95% y 55% (en dos ensayos separados), el influjo de LTC₄ se inhibió por 90% y el influjo de IL-4 se inhibió por 85%.

10

Modelo independiente de los mastocitos

Los ratones se sensibilizaron mediante inyección i.p. de OVA emulsificada en adyuvante (Día 1 y 14). Los grupos de ratones se expusieron por primera vez cada uno mediante inyección intranasal de OVA (Día 25, 26, 27). El Compuesto 17 se administró mediante inyección i.p. (10 y 30 mg/kg) antes de cada exposición por primera vez, intranasalmente (Día 25, 26, 27). En comparación con el vehículo, el influjo de leucocitos fue inhibido de manera dependiente de la dosis por 40% y 70%, respectivamente.

EJEMPLO 22**Inhibición de la rinitis alérgica inducida por ovalbúmina en ratones**

Ratones BALB/c se sensibilizaron mediante inyección i.p. de
5 OVA emulsificada en alumbre (Día 0, 5, 14, 21). Los grupos de ratones se
expusieron por primera vez, cada uno, mediante inyección intranasal de OVA
(Día 22-35, 38). Los ratones del grupo de control recibieron un volumen igual
de vehículo mediante inyección intranasal. Los síntomas nasales (número de
estornudos y episodios de frotado de la nariz con las patas frontales) se
10 contaron durante el periodo de 5 minutos después de la última inyección
intranasal (Día 38).

Efecto profiláctico

El Compuesto 17 (en PBS) se administró mediante inyección
15 intranasal (10 y 30 µg/narina) a ambas narinas dos veces al día 1 hora y 6
horas antes de la exposición por primera vez, intranasal (Días 22-35), una vez
por día antes de la exposición por primera vez, intranasal (Días 36, 37), a
continuación 1 hora y 6 horas antes de la exposición por primera vez,
intranasal (Día 38). Se utilizó el antagonista del receptor de la histamina
20 Astelin® como un control positivo.

En comparación con el vehículo, el Compuesto 17 inhibió de
manera dependiente de la dosis los síntomas nasales por 64/57%
(estornudos/frotado) y 82/71% (estornudos/frotado), respectivamente. En

157

comparación con el vehículo, el control positivo inhibió los síntomas nasales por 51/89% (estornudos/frotados).

Efecto terapéutico

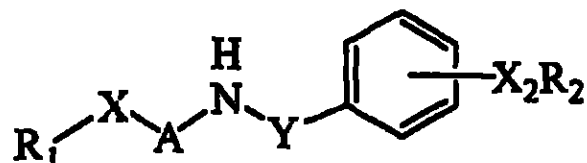
5 La dosificación del Compuesto 17 se retrasó hasta que aparecieron los síntomas de la rinitis (Día 29). El Compuesto 17 (en PBS) se administró entonces mediante inyección intranasal (10 µg/narina) a ambas narinas cuatro veces por día antes de la exposición por primera vez, intranasal (Días 29-38). La antihistamina Pyralimine y el agente estabilizante de los
10 mastocitos Ketotifen se utilizaron como controles positivos.

En comparación con el vehículo, el Compuesto 17 inhibió los síntomas nasales por 0/42% (estornudos/frotado). En comparación con el vehículo, la Pyralimine y el Ketotifen inhibieron los síntomas nasales por 60/85% (estornudos/frotado) y 50/81% (estornudos/frotado), respectivamente.

15 Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales, como dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de Fórmula (I)



- 10 y formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo; X es un enlace o $-\text{CH}=\text{CH}-$; R_1 se selecciona de (1) arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, ciano, halógeno o fenilo sustituido opcionalmente con un alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior,
- 15 alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; (2) cicloalquilo de $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; o, (3) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, arilo, alquilarilo inferior, arilo sustituido con
- 20 halógeno, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno; n es 0, 1, 2, 3 ó 4; Y es un enlace o $-\text{CH}_2-$; X_2 es $-(\text{CH}_2)_m-$, en donde m es 1 ó 2; R_2 es $-\text{N}^+(\text{R}_4\text{R}_5)-\text{Z}\text{R}_3$; Z es $-(\text{CH}_2)_p-$, en donde p es 0, 1 ó 2; R_3 se selecciona de (1) arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior,

arilo, arilo con halógeno, alcóxicarbonilo, ciano o halógeno; (2) cicloalquilo de C_5-C_{15} sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(CH_2)_n-$ CF_3 , alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcóxicarbonilo, ciano o halógeno; o, (3) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(CH_2)_n-$ CF_3 , alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcóxicarbonilo, ciano o halógeno; en donde, cuando el heterociclilo se une vía un miembro anular del átomo de carbono y un miembro anular de heteroátomo está adyacente al átomo de carbono, entonces p es 1 ó 2; R_4 y R_5 son cada uno, de manera individual, alquilo inferior o alquénilo inferior; de manera alterna, R_4 y R_5 se combinan con un átomo de nitrógeno de Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos totales del anillo, que contienen opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o azufre, en donde el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con uno de alquilo inferior o alquénilo inferior, para formar una sal cuaternaria, y en donde $-ZR_3$ está ausente y el anillo de heterociclilo está sustituido opcionalmente con arilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(CH_2)_n-$ CF_3 , alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido con halógeno, alcóxicarbonilo, ciano o halógeno.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es carbonilo; X es un enlace; R_1 se selecciona de arilo sustituido con uno o más de alquilo inferior o halógeno, cicloalquilo de C_5-C_{15} sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, o heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior o

halógeno; Y es un enlace; X_2 es $-\text{CH}_2-$; R_2 es $-\text{N}^+(\text{R}_4\text{R}_5)-\text{R}_3$; R_3 se selecciona de cicloalquilo de C_5-C_{15} o heterociclilo y R_4 y R_5 son cada uno, de manera individual, alquilo inferior.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque A es carbonilo, X es un enlace, R_1 es arilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, Y es un enlace, X_2 es $-\text{CH}_2-$, R_2 es $-\text{N}^+(\text{R}_4\text{R}_5)-\text{R}_3$, R_3 es heterociclilo y R_4 y R_5 son cada uno, de manera individual, alquilo inferior.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque A es carbonilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_1 se selecciona de (1) arilo sustituido
opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$, alcoxi inferior,
ciano, halógeno o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior,
15 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$, alcoxi inferior, ciano o halógeno; (2) cicloalquilo de C_5-C_{15}
sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$, alcoxi
inferior, ciano o halógeno; o, (3) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno
o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$, alcoxi inferior, arilo, alquilarlo inferior,
arilo sustituido con halógeno o halógeno.

20 6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque n es 0.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque p es 0 ó 1.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es cicloalquilo de C_5-C_{15} o heterociclilo; en donde, cuando el heterociclilo está unido vía un miembro anular del átomo de carbono y un miembro anular de heteroátomo está adyacente al átomo de carbono, entonces p es 1.

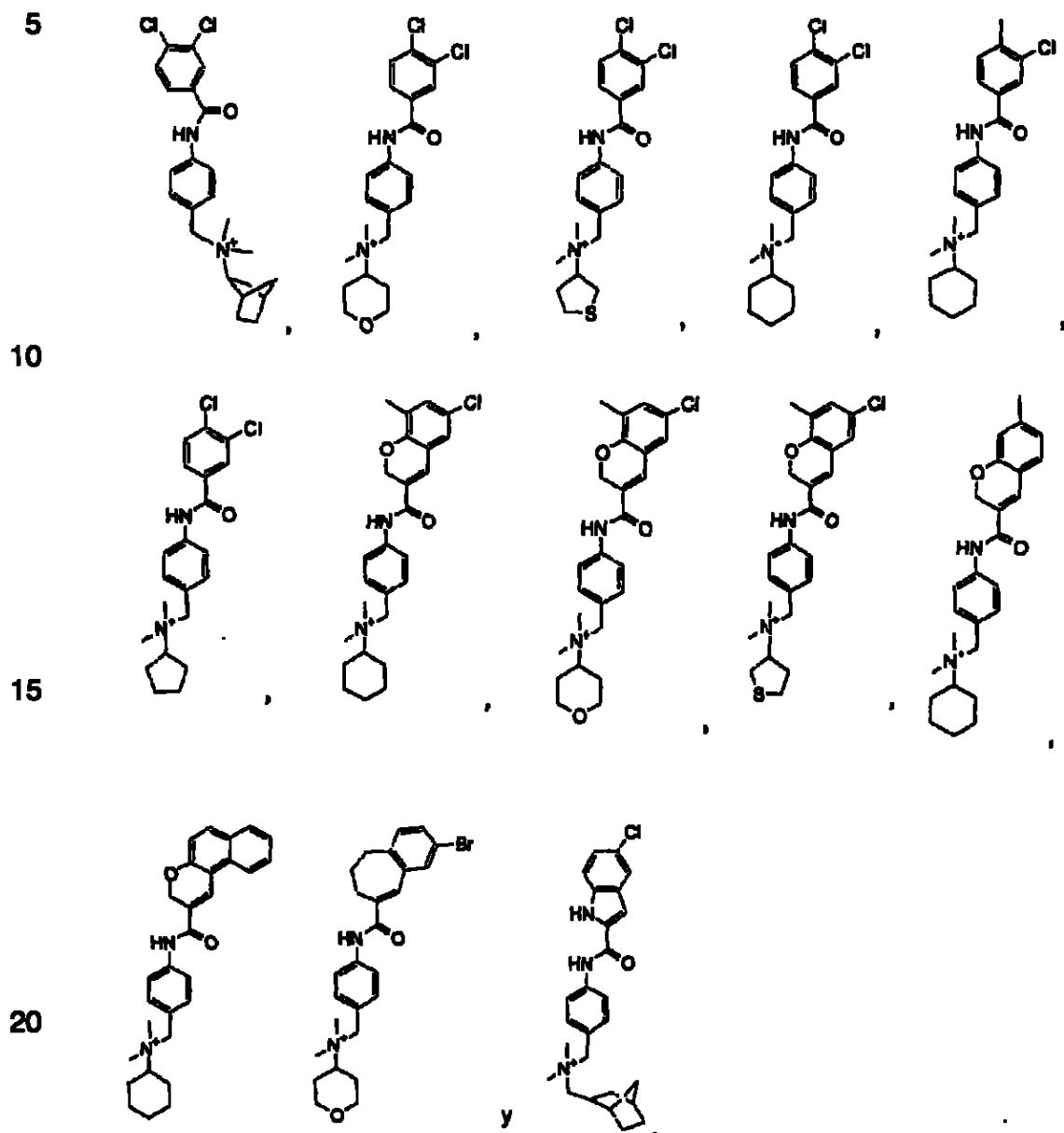
9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 y R_5 son cada uno, de manera individual, alquilo inferior o alilo inferior.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 y R_5 se combinan con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos del anillo totales, que contienen opcionalmente uno de un átomo de oxígeno o azufre del anillo, en donde el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con alquilo inferior para formar una sal cuaternaria, y en donde $-ZR_3$ está ausente y el anillo de heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, alcoxi inferior, ciano o halógeno.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 y R_5 se combinan con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos del anillo totales, que contienen opcionalmente uno de un átomo de oxígeno o azufre del anillo, en donde el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con alquilo inferior para formar una sal cuaternaria, y en donde

-ZR₃ está ausente y el anillo de heterocíclico está sustituido opcionalmente con aro sustituido opcionalmente con alcoxi inferior.

12.- Un compuesto y las formas farmacéuticamente aceptables del mismo seleccionadas de



13.- Una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

14.- La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque se seleccionada de una composición aplicada
5 tópicamente, una composición aplicada intranasalmente o una composición aplicada ocularmente.

15.- Un procedimiento para preparar la composición de la reivindicación 13, que comprende el paso de mezclar el compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 16.- Un método para prevenir, tratar o aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o una composición o medicamento del mismo.

15 17.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la cantidad efectiva es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad está
20 asociado con la expresión elevada de MCP-1 o la sobreexpresión de MCP-1, o es una condición inflamatoria que acompaña a los síndromes, trastornos o enfermedades asociados con la expresión elevada de MCP-1 o la sobreexpresión de MCP-1.

163
164

19.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad se seleccionan de trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, soriasis, artritis soriática, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, nefritis, rechazo de órganos y aloinjertos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, estafilocosis invasiva, inflamación después de cirugía de catarata, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, falla cardíaca crónica, angiostenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, o carcinomas de la vejiga, mama, cérvix, colon, pulmón, próstata o estómago.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el método comprende además prevenir, tratar o aminorar los trastornos oftálmicos, artritis reumatoide, soriasis, artritis soriática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales mediados por CCR2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al

sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o una composición o medicamento del mismo.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el trastorno oftálmico se selecciona de uveítis o conjuntivitis alérgica y la enfermedad periodontal se selecciona de periodonitis, gingivitis o enfermedad de las encías.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la uveítis se selecciona de uveítis aguda, recurrente o crónica.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la uveítis se selecciona de uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior o panuveítis.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el método comprende los pasos de prevenir, tratar o aminorar la uveítis aguda, uveítis recurrente, uveítis crónica, conjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, soriasis, artritis soriática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgica, periodonitis, gingivitis o enfermedad de las encías mediadas por CCR2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o una composición o medicamento del mismo.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el método comprende prevenir, tratar o

165
166

aminorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por CCR2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o una composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con
5 uno o más agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos o agentes inmunosupresores.

(19) World Intellectual Property Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
2 February 2006 (02.02.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/012135 A1

(51) International Patent Classification: C07D 309/14, 309/04, 307/14, 333/36, 335/02, 295/12, 309/32, 407/12, 409/12, 405/12, 307/56, 307/84, 313/08, A61K 31/341, 31/511

(21) International Application Number:
PCT/US2005/022034

(22) International Filing Date: 22 June 2005 (22.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/582,929 24 June 2004 (24.06.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N. V. [BB/BE];
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): LAGU, Bharat [US/US]; 41 Fisher Drive, Hillaborough, NJ 08844 (US).
WACHTER, Michael, P. [US/US]; 52 North Street, Bloomsbury, NJ 08804 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

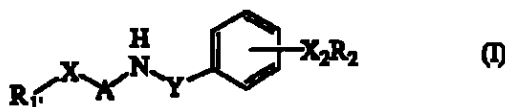
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: QUATERNARY SALT CCR2 ANTAGONISTS



(57) Abstract: Quaternary salt compounds of Formula (I) or pharmaceutically acceptable forms thereof, which are CCR2 antagonists and are useful in preventing, treating or ameliorating CCR2 mediated inflammatory syndromes, disorders or diseases in a subject in need thereof.

PCT

INVITATION TO CORRECT PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 4.10, 26bis.1, 26bis.2(a) and (b))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

JOHNSON, Philip, S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 22 September 2005 (22.09.2005)	
Applicant's or agent's file reference PRD2244-PCT	REPLY DUE See item 1
International application No. PCT/US2005/022034	International filing date (day/month/year) 22 June 2005 (22.06.2005)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N. V.	

The applicant is hereby invited, within the time limit indicated below, to correct, by a notice submitted to the International Bureau, defects in the priority claim(s), as indicated in the Annex:

1. Time limit to respond to this invitation (Rule 26bis.1(a)):
 - within 16 months from the (earliest) priority date; or
 - if the (earliest) priority date is changed as a result of the correction or addition of the (earliest) priority claim, within 16 months from that (earliest) priority date so changed,whichever expires first, provided that such a notice may, in any event, be submitted until the expiration of four months from the international filing date.

Failure to respond to this invitation within the prescribed time limit may result in the priority claim concerned to be considered, for the purposes of the procedure under the PCT, not to have been made (Rule 26bis.2(b)).

2. In the case where multiple priorities have been claimed, this invitation relates to the following priority claim(s):

RECEIVED

OCT 03 2005

J&J PAT. DKT. SECTION

3. A copy of this invitation is being sent to the receiving Office.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frederick SAMUELS
Facsimile No. (41-22) 338.89.65	Telephone No. (41-22) 338.94.71

US
169

The International Bureau has found the following defects in the priority claim(s):

1. Failure to Comply with the Requirements of Rule 4.10

a. ☐ **National application**

- ☐ Missing indication of the filing date of the earlier application.
- ☐ Filing date indicated for the earlier application does not fall within the period of 12 months preceding the international filing date.
- ☐ Missing indication of the number of the earlier application.*
- ☐ Missing indication of the country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, or of the Member of the World Trade Organization that is not party to that Convention, in which the earlier national application was filed.
- ☐ The country indicated is neither a party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property nor a Member of the World Trade Organization.

b. ☐ **Regional application**

- ☐ Missing indication of the filing date of the earlier application.
- ☐ Filing date indicated for the earlier application does not fall within the period of 12 months preceding the international filing date.
- ☐ Missing indication of the number of the earlier application.*
- ☐ Missing indication of the authority entrusted with the granting of regional patents under the applicable regional patent treaty.
- ☐ The authority indicated as the authority entrusted with the granting of regional patents does not grant regional patents.
- ☐ The priority claim in relation to the ARIPO application does not indicate either at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, or at least one Member of the World Trade Organization, for which the earlier application was filed.

c. ☐ **International application**

- ☐ Missing indication of the filing date of the earlier application.
- ☐ Filing date indicated for the earlier application does not fall within the period of 12 months preceding the international filing date.
- ☐ Missing indication of the number of the earlier application.*
- ☐ Missing indication of the receiving Office with which it was filed.

2. Inconsistency with the Corresponding Indications in the Priority Document*

a. ☒ **Inconsistency with regard to the filing date of the earlier application:**

The request indicates: 60/582,929 24 June 2004 (24.06.05) US

The priority document indicates: 60/582,929 25 June 2004 (25.06.05) US

b. ☐ **Inconsistency with regard to the number of the earlier application:**

The request indicates:

The priority document indicates:

c. ☐ **Inconsistency with regard to the country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or the Member of the World Trade Organization in which the national application was filed:**

The request indicates:

The priority document indicates:

d. ☐ **Inconsistency with regard to the authority entrusted with the granting of regional patents under the applicable regional patent treaty:**

The request indicates:

The priority document indicates:

e. ☐ **Inconsistency with regard to the receiving Office with which the international application was filed:**

The request indicates:

The priority document indicates:

* Even if this defect is not corrected in response to this invitation, the priority claim concerned will not be considered not to have been made (Rule 26bis.2(b)).

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH
NO OTHER FORM IS APPLICABLE**

To:

JOHNSON, Philip, S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 March 2006 (07.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference PRD2244-PCT	REPLY DUE see paragraph 1 below
International application No. PCT/US2005/022034	International filing date (day/month/year) 22 June 2005 (22.06.2005)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N. V.	

1. ☐ REPLY DUE within _____ months/days from the above date of mailing
☒ NO REPLY DUE, however, see below
☒ IMPORTANT COMMUNICATION
☒ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATION:

The International Bureau acknowledges receipt of your fax dated 22 February 2006 (22.02.2006) requesting correction of the priority claim. However, because the time limit prescribed in Rule 26bis has expired, the priority claim may no longer be corrected during the international phase. The matter will then need to be taken up by the applicant directly with each designated Office upon entry into the national phase.

It is noted that, due to the expiration of the applicable time limit for correction, it is the priority claim(s) appearing in the request which will be, or has (have) been, as the case may be, reflected in the international application as published.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.65	Authorized officer WANG, TAO Telephone No. (41-22) 338.81.17
--	--

170
171

JOB #946

DATE	TIME	TO/FROM	MODE	MIN/SEC	PGS	STATUS
001	2/22 11:58A	+41 22 338 89 65	EC--S	00' 37"	004	OK

Johnson & Johnson

**CORPORATE HEADQUARTERS
PATENT LAW DEPARTMENT
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NEW JERSEY 08933**

FACSIMILE TRANSMISSION COVER SHEET

TO: Fredrick Samuels, Authorized Officer

COMPANY: The International Bureau of WIPO

COUNTRY: Switzerland

FACSIMILE NUMBER: (41-22) 338.89.65

FROM: Thomas J. Dodd

TELEPHONE NO.: 732-524-2782

ROOM NO.: 6132

DATE: February 22, 2006

FACSIMILE NUMBER: 732-524-2805

NUMBER OF PAGES INCLUDING THIS COVER SHEET: 4

IF THERE IS A PROBLEM WITH THIS TRANSMISSION, PLEASE CALL

COMMENTS:

Attached please find the response to PCT Invitation to Correct Priority Claim issued 22 September 2005 22.09.2005.

THIS MESSAGE IS INTENDED ONLY FOR THE INDIVIDUAL OR ENTITY TO WHICH IT IS ADDRESSED AND MAY CONTAIN INFORMATION THAT IS PRIVILEGED, CONFIDENTIAL AND EXEMPT FROM DISCLOSURE UNDER APPLICABLE LAW. IF THE READER OF THIS MESSAGE IS NOT THE INTENDED RECIPIENT, OR THE EMPLOYEE OR AGENT RESPONSIBLE FOR DELIVERING THE MESSAGE SOLELY TO THE INTENDED RECIPIENT, YOU ARE HEREBY NOTIFIED THAT ANY DISSEMINATION, DISTRIBUTION OR COPYING OF THIS COMMUNICATION IS STRICTLY PROHIBITED. IF YOU HAVE RECEIVED THIS COMMUNICATION IN ERROR, PLEASE NOTIFY US IMMEDIATELY BY TELEPHONE AND RETURN THE ORIGINAL MESSAGE TO US AT THE ABOVE ADDRESS VIA THE U.S. POSTAL SERVICE. THANK YOU.

121
172

Applicant: JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

International Application No.: PCT/US2005/022034

International Filing Date: 22 June 2005 (22.06.2005)

For: QUARTERNARY SALT CCR2 ANTAGONISTS

**Frederick Samuels, Authorized Officer
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No. (41-22) 338.89.65**

QUARTERNARY SALT CCR2 ANTAGONISTS

Dear Sir:

Applicant hereby responds to the PCT Invitation to Correct Priority Claim issued 22 September 2005 (22.09.2005)

Please correct the Priority date claimed to read:

June 25, 2004

Applicant believes that this constitutes a complete response to the Invitation. If more information is needed, Applicant requests further notification.

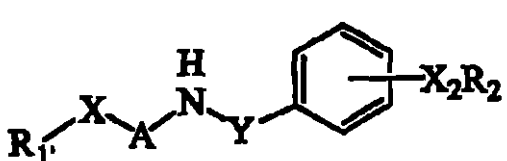
Respectfully submitted,

/Thomas J. Dodd/

**Thomas J. Dodd
Attorney for Applicant
Reg. No. 31,010**

**Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933-7003
Date: February 22, 2006**

172
173

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO		
SUPERINTENDENCIA	PATENTE DE INVENCION	PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm		
Clasificación Internacional: C07D 309/14				
(71) Solicitante (es)				
(72) Inventor(es)				
(74) Agente:				
(30) Prioridad Estadinense		(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
60/582,929		25/08/04	US	
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 02/02/08		
Fecha de presentación de la solicitud: 22/08/05		No. Publicación : WO 2008/012135 A1		
No. de solicitud PCT/US2005/022034				
(54) Título:				
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE CITOCINA QUIMIOATRAYENTE DE SALES CUATERNARIAS.				
(57) Resumen:				
Compuestos de sal cuaternaria de fórmula (I)				
 (I)				
o sus formas farmacéuticamente aceptables, los cuales son antagonistas de CCR2 y son útiles para prevenir, tratar o aliviar síndromes trastornos o enfermedades inflamatorias mediados por CCR2 en un sujeto que lo necesita.				

124 123

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : C07D 309/14			
(71) Solicitante (es)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
(72) Inventor (es)		LAGU, Bharat // WACHTER, Michael, P.	
(74) Agente:		JIMENA ESCOBAR URIBE	
(30) Prioridad Estadlinense	(31) No. Prioridad 60/582,929	(32) Fecha 25/06/04	(33) País US
(85) Fecha inicio fase nacional :		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud : Fecha (dd/mm/aa)		N° publicación: WO 2006/012135 A1 de 02/02/06	
No. de solicitud PCT/US2005/022034 de 22/06/05			
(54) Título:		ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE CITOCINA QUIMIOATRAYENTE DE SALES CUATERNARIAS.	

176

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCORBAR URIBE JIMENA

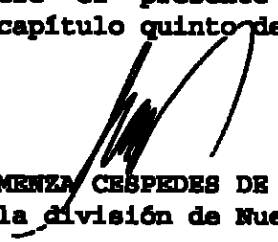
REFERENCIA	Radicación No.	06 129592
	Solicitud internacional	PCT/US2005/0022034
	Fecha inicio fase nacional	25/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	00001938

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 FEB 2007
adpa10