Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

06.128357

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: ANTAGONISTAS NK1

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, E.U.A.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 21 de diciembre de 2006

P2006/000279

OLARTERAISBECK 06/279

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128357- -00000-0000
Fec: 2006-12-21 16:48:05 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIVR
Cve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 359

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING CORPORATION
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] tro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

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

(3) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/023427 Fecha Junio 29, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/007540 Fecha Enero 19, 2006

(4) Título (54) ANTAGONISTAS NK1

Clasificación Internacional (51) C07D 401/00.

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] N [ ]	US	Julio 1, 2004	60/584.502

(9) Comprobante de pago No. 06-97.314 **Fecha** Diciembre 9, 2006

06/279.

(10) **ANEX S** 2

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-057.472, Sustitución.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

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

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/023427

ANANDAN PALANI
25 Reinhart Way, Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

XIANHAI HUANG
16 Hemlock Circle, Warren,
New Jersey 07059,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

DONG XIAO
199 King George Road,
Warren, New Jersey 07059
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

SUNIL PALIWAL
5 Golf View Court,
Monroe Township,
New Jersey 08831,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: India

HON-CHUNG TSUI
41 Cortland Drive,
East Brunswick,
New Jersey 08816,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

MICHELLE LACI WROBLESKI
1507 South Branch Drive,
Whitehouse Station, New Jersey 08889
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ASHWIN U. RAO
806 Evergreen Forest Boulevard,
Avenle, New Jersey 07001
Estados Unidos de América
Nacionalidad: India

CHENG WANG
540 Stevens Drive,
Apt.314, King of Prussia,
Pennsylvania 19406

Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

SAPNA S. SHAH
3 Augusta Drive,
Westampton, New Jersey 08060,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: India

NENG-YANG SHIH
4 Overlook Drive, Warren
New Jersey 07059
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128357- -00000-0000
Fec: 2006-12-21 15:48:05 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Ene: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 353

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 97,314
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEHR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41778697	18/12/2006	4,286,000.

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

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

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

6

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.: **Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTAGONISTAS NK_1"**
Solicitante: SCHERING CORPORATION

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **J. IAN RAISBECK LLINAS**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
NOTARIA 27 ARTICULO ESCRITO DIRIGIDO A: Industria y Comercio.
[illegible] Carlos R. Olarte G.
C.C. 79.382.747 Bogota T.P. 34295
[illegible] CONTENIDO DEL ESCRITO
[illegible] Y QUE LA FIRMA QUE LO
[illegible] PUESTA POR EL.
HOY:
HUELLA
MARIA EUGENIA ROJAS DE [illegible]
NOTARIA [illegible]
REPUBLICA DE COLOMBIA
26 OCT. 2006
NOTARIA 27

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

PODER DE REPRESENTACIÓN

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

CERTIFICADO NOTARIAL

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

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

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

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

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

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A180345

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

9

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION
domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

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

Poder

El suscrito,

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

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

Signature/Firma: _____
Edward H. Hazer, Senior Legal Director

Date/Fecha: **August 7, 2003**

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

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERL LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in 139 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A. signed the foregoing document.

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

3. That SCHERING CORPORATION having its principal place of business located in 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.SA.. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

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

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

BLIC (Signature):

Marguerite LaCorte

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
19 January 2006 (19.01.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/007540 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 401/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/023427

(22) International Filing Date: 29 June 2005 (29.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/584,502 1 July 2004 (01.07.2004) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: PALANI, Anandan [US/US]; 25 Reinhart Way, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). HUANG, Xianhai [CN/US]; 16 Hemlock Circle, Warren, New Jersey 07059 (US). XIAO, Dong [CN/US]; 199 King George Road, Warren, New Jersey 07059 (US). PALIWAL, Sunil [IN/US]; 5 Golf View Court, Monroe Township, New Jersey 08831 (US). TSUI, Hon-Chung [CN/US]; 41 Cortland Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). WROBLESKI, Michelle, Lael [US/US]; 1507 South Branch Drive, Whitehouse Station, New Jersey 08889 (US). RAO, Ashwin, U. [IN/US]; 806 Evergreen Forest Boulevard, Avenel, New Jersey 07001 (US). WANG, Cheng [CN/US]; 540 Stevens Drive, Apt. 314, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). SHAH, Sapna, S. [IN/US]; 3 Augusta Drive, Westampton, New Jersey 08060 (US). SHIH, Neng-Yang [US/US]; 4 Overlook Drive, Warren, New Jersey 07059 (US).

(74) Agent: BLINKA, Thomas, A.; SCHERING-PLOUGH CORPORATION, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (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, KE, 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.

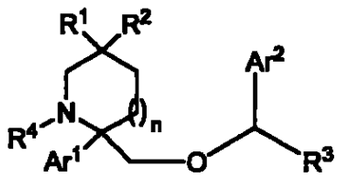
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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: NK_1 ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: A compound having the general structure shown in Formula (I) or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof are useful in treating diseases or conditions mediated by NK_1 receptors, for example various physiological disorders, symptoms or diseases, including emesis, depression, anxiety and cough.

WO 2006/007540 A2

12

NK_1 ANTAGONISTS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/584,502, filed July 1, 2004.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel neurokinin-1 (NK_1 or NK-1) receptor antagonists, pharmaceutical compositions comprising such compounds, and methods of treatment using such compounds, to treat NK_1 receptor mediated diseases and conditions, including, for example, emesis, depression, anxiety and cough.

BACKGROUND OF THE INVENTION

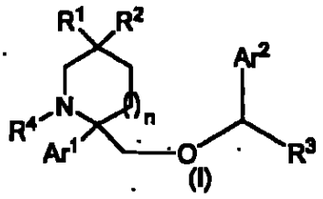
Tachykinins are peptide ligands for neurokinin receptors. Neurokinin receptors, such as NK_1, NK_2 and NK_3, are involved in a variety of biological processes. They can be found in a mammal's nervous and circulatory systems, as well as in peripheral tissues. Consequently, the modulation of these types of receptors has been studied to potentially treat or prevent various mammalian disease states. For instance, NK_1 receptors have been reported to be involved in microvascular leakage and mucus secretion. Representative types of neurokinin receptor antagonists and the disorders that can be treated with them include, for example, sleep, pain, migraine, emesis, nociception and inflammation; see, for example, U.S. 6,329,401, U.S. 5,760,018, U.S. 5,620,989, WO 95/19344, WO 94/13639, WO 94/10165, Wu et al., Tetrahedron, 56, 8279-8290 (2000), Rombouts et al., Tetrahedron, 59, 4721-4731 (2003), and Rogiers et al., Tetrahedron, 57, 8971-8981 (2001).

It would be beneficial to provide a NK_1 antagonist that is potent, selective, and possesses beneficial therapeutic and pharmacological properties, and good metabolic stability. It would further be beneficial to provide a NK_1 antagonist that is effective for treating a variety of physiological disorders, symptoms and diseases, while minimizing side effects. This invention provides such NK_1 antagonists.

13

SUMMARY OF THE INVENTION

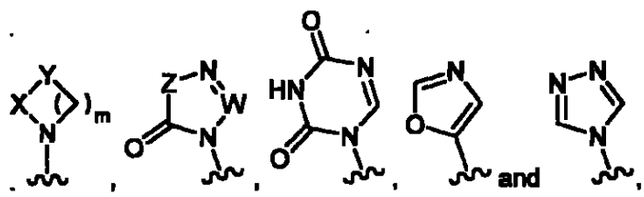
In one embodiment, the present invention is directed to a compound of Formula I:



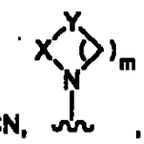
(I)

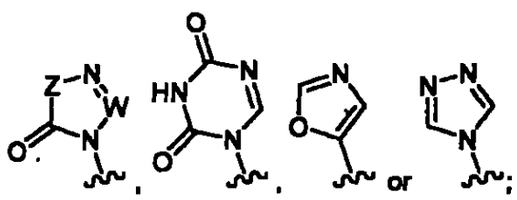
or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof, wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, alkyl substituted with one or more hydroxyl groups; -CN, alkynyl, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)-S(O_2)$-alkyl, $-N(R^5)-C(O)-N(R^5)_2$, -alkylene-CN, -cycloalkylene-CN, -alkylene-O-alkyl, -C(O)-alkyl, $-C(=N-OR^5)$-alkyl, $-C(O)-N(R^5)_2$, -C(O)-O-alkyl, -alkylene-C(O)-alkyl, -alkylene-C(O)-O-alkyl, $-alkylene-C(O)-N(R^5)_2$,



with the proviso that at least one of R^1 and R^2 is –CN,



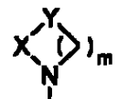


W is $=C(R^5)-$ or =N-;

X is –C(O)- or $-S(O_2)-$;

Y is selected from the group consisting of $-CH_2-$, -O-, and $-N(R^5)-C(O)-$, with the proviso that:

(a) the nitrogen atom of $-N(R^5)-C(O)-$ is bonded to X, and



(b) if R^1 and/or R^2 is  and Y is –O-, X is not -$S(O_2)$-;

Z is $-C(R^7)_2-$, $-N(R^6)-$, or –O-;

R^3 is selected from the group consisting of H, $-CH_2OR^5$, and alkyl;

R^4 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aryl, acyl, aroyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl;

R^5 is H or alkyl;

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, and aryl;

each R^7 is independently H or alkyl; or

each R^7, together with the ring carbon to which they are shown attached, form a cycloalkylene ring;

R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkyl substituted with one or more hydroxyl groups, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)$-alkyl, $-N(R^6)-S(O_2)$-aryl, $-N(R^6)-C(O)$-alkyl, $-N(R^6)-C(O)$-aryl, alkylene-O-alkyl, and -CN;

R^9 is selected from the group consisting of H, alkyl, and aryl, or each R^9, together with the nitrogen to which they are shown attached, form a heterocycloalkyl ring;

Ar^1 and Ar^2 are each independently selected from the group consisting of unsubstituted aryl and aryl substituted with 0 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, -CN, -OH, and $-NO_2$;

n is 0, 1, or 2; and

m is 1, 2, or 3.

In another embodiment, the present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

In another embodiment, the present invention is directed to a kit comprising two or more containers in a single package, wherein each container in the package comprises a pharmaceutical composition. At least one container of the package comprises an effective amount of the compound

of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable carrier, and at least one other container of the package comprises another therapeutic agent in a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical compositions of the kit may be used in combination.

In another embodiment, the present invention is directed to a method for affecting an NK_1 receptor in a patient. The method comprises administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

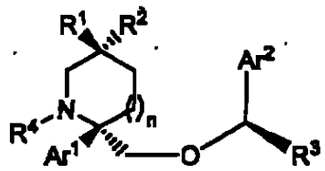
In another embodiment, the present invention is directed to a method for treating an NK_1 receptor mediated condition or disease (i.e., a disease associated with an NK_1 receptor, or a disease involving an NK_1 receptor in part of the disease process) in a patient in need of such treatment. The method comprises administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

Other features and advantages of the invention will be apparent from the following detailed description, and from the claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In a first embodiment, the present invention is directed to a compound of Formula I, or a solvate and/or salt thereof, as described herein.

In yet another embodiment, the compounds of Formula I have the following structure IA:



(IA)

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^3 is C_{1-6} alkyl;

R^4 is H;

Ar^1 is phenyl;

Ar^2 is a phenyl substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, -CN, and $-NO_2$; and

n is 1.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^3 is alkyl;

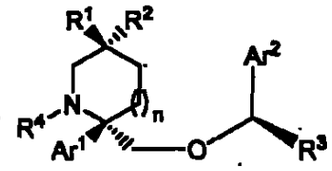
R^4 is H;

Ar^1 is phenyl;

Ar^2 is phenyl substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, -CN, and $-NO_2$; and

n is 1.

In yet another embodiment, the compounds of Formula I have the following structure IA:



(IA) ;

R^3 is C_{1-6} alkyl;

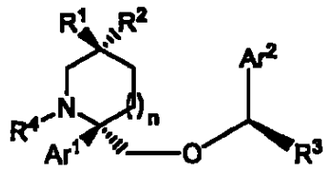
R^4 is H;

Ar^1 is phenyl;

Ar^2 is phenyl substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, -CN, and $-NO_2$; and

n is 1.

In yet another embodiment, the compounds of Formula I have the following structure IA:

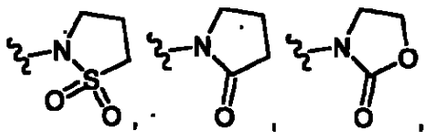


(IA)

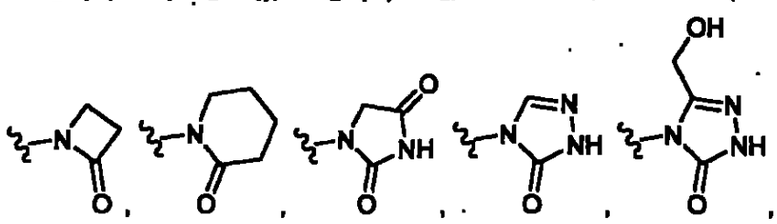
wherein R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of H, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$,

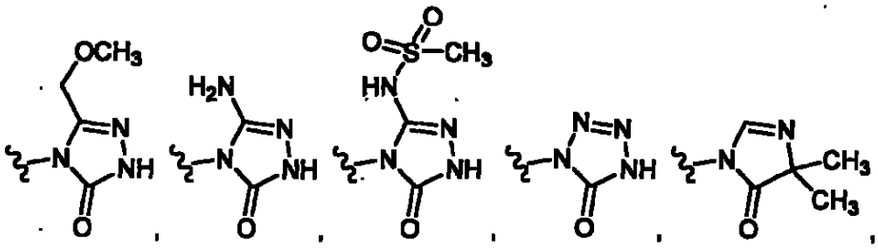
17

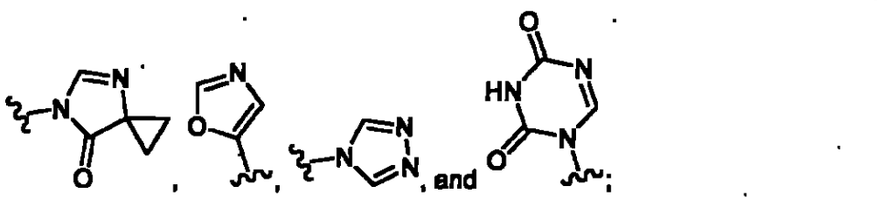
$-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-NH_2$, $-NH-S(O_2)-CH_3$, $-NH-C(O)-NH_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)-CH_2CH_3$, $-C(=N-OH)-CH_3$, $-C(=N-OH)-CH_2CH_3$, $-C(=N-OCH_3)-CH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(CH_3)$, $-C(O)-O-CH_3$ or $-C(O)-O-CH_2CH_3$, $-CH_2-C(O)-CH_3$, $-CH_2-C(O)O-CH_3$, $-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$,



$-CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2C(O)-NH_2$,







and

R^3 is $-CH_3$;

R^4 is H;

Ar^1 is phenyl;

Ar^2 is phenyl substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, -CN, and $-NO_2$; and

n is 1.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Ar^1 is unsubstituted phenyl or phenyl substituted with 1 to 3 substituents selected

from the group consisting of Cl, F, Br, -OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, -CN, and $-NO_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Ar^1 is unsubstituted phenyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Ar^2 is unsubstituted phenyl or phenyl substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of Cl, F, Br, -OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, -CN, and $-NO_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Ar^2 is substituted phenyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Ar^2 is 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is H.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is a C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, or n-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is a C_{1-6} haloalkyl, for example $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is a C_{2-6} alkynyl, for example $-C\equiv C-H$, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2CH_3$, etc.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is a C_{1-6} alkyl substituted with one or more hydroxy groups, for example $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, or $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is –CN or $-C_{1-6}$ alkylene-CN, for example $-CH_2CN$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is $-NH_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is $-NH-S(O_2)-C_{1-6}$ alkyl, for example $-NH-S(O_2)-CH_3$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is $-NH-C(O)-NH_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is $-C_{1-6}$ alkylene-O-C_{1-6} alkyl, for example $-CH_2OCH_3$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is $-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, for example $-C(O)-CH_3$ or $-C(O)-CH_2CH_3$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is -C(=N-OH)-C_{1-6} alkyl or -C(=N-O-C_{1-6} alkyl)-C_{1-6} alkyl, for example -C(=N-OH)-CH_3, -C(=N-OH)-CH_2CH_3, or -C(=N-OCH_3)-CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is -C(O)-NH(C_{1-6} alkyl), -C(O)-N(C_{1-6} alkyl)$_2$, -C(O)-NH(C_{6-10} aryl), -C(O)-N(C_{6-10} aryl)$_2$, -C(O)-N(C_{1-6} alkyl)(C_{6-10} aryl), or –C(O)-NH_2, for example –C(O)-NH_2 or –C(O)-NH(CH_3).

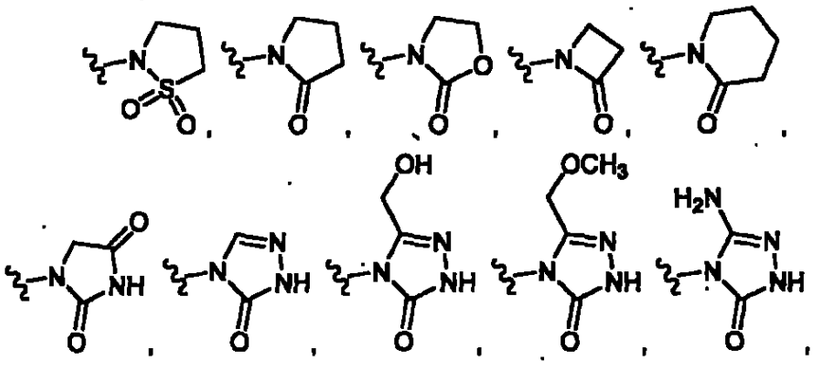
In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is -C(O)-O-C_{1-6} alkyl, for example -C(O)-O-CH_3 or -C(O)-O-CH_2CH_3.

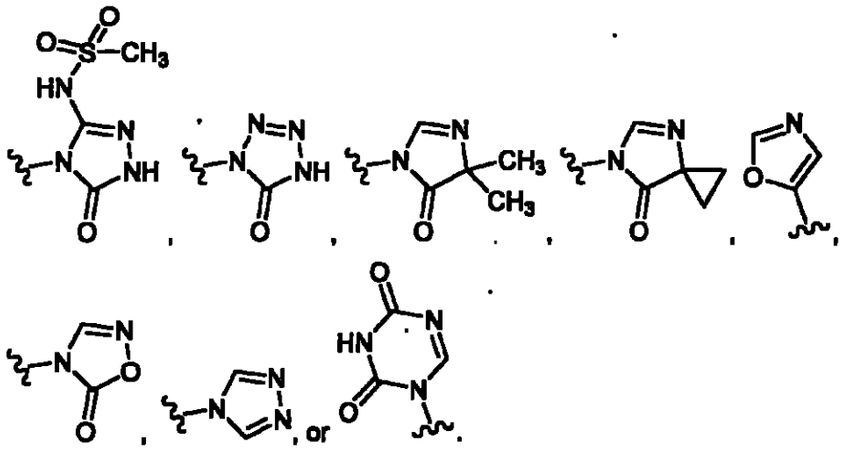
In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is -C_{1-6} alkylene-C(O)-C_{1-6} alkyl, for example –CH_2-C(O)-CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is -C_{1-6} alkylene-C(O)-O-C_{1-6} alkyl, for example –CH_2-C(O)O-CH_3 or -CH_2-C(O)O-CH_2CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is –C_{1-6} alkylene-C(O)-NH_2, –C_{1-6} alkylene-C(O)-NH(C_{1-6} alkyl), –C_{1-6} alkylene-C(O)-N(C_{1-6} alkyl)$_2$, –C_{1-6} alkylene-C(O)-NH(C_{6-10} aryl),–C_{1-6} alkylene-C(O)-N(C_{6-10} aryl)$_2$, or –C_{1-6} alkylene-C(O)-N(C_{1-6} alkyl)(C_{6-10} aryl), for example –CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3) or –CH_2C(O)-NH_2.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is one of:





In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is H.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is a C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, or n-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is a C_{1-6} haloalkyl, for example $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is a C_{2-6} alkynyl, for example $-C\equiv C-H$, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2CH_3$, etc.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is a C_{1-6} alkyl substituted with one or more hydroxy groups, for example $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, or $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is $-CN$ or $-C_{1-6}$ alkylene-CN, for example $-CH_2CN$ or $-C(CH_3)_2CN$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is $-C_{3-6}$ cycloalkylene-CN, for example 

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is $-NH_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is $NH-S(O_2)-C_{1-6}$ alkyl, $-N(C_{1-6}$ alkyl$)-S(O_2)-C_{1-6}$ alkyl or $-N(C_{6-10}$ aryl$)-S(O_2)-C_{1-6}$ alkyl for example $-NH-S(O_2)-CH_3$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is $-NH-C(O)-NH_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is -C_{1-6} alkylene-O-C_{1-6} alkyl, for example -CH_2OCH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is -C(O)-C_{1-6} alkyl, for example –C(O)-CH_3 or –C(O)-CH_2CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is -C(=N-OH)-C_{1-6} alkyl or -C(=N-O-C_{1-6} alkyl)-C_{1-6} alkyl, for example -C(=N-OH)-CH_3, -C(=N-OH)-CH_2CH_3, or -C(=N-OCH_3)-CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is -C(O)-NH(C_{1-6} alkyl), -C(O)-N(C_{1-6} alkyl)$_2$, -C(O)-NH(C_{6-10} aryl), -C(O)-N(C_{6-10} aryl)$_2$, -C(O)-N(C_{1-6} alkyl)(C_{6-10} aryl), or –C(O)-NH_2, for example –C(O)-NH_2 or –C(O)-NH(CH_3).

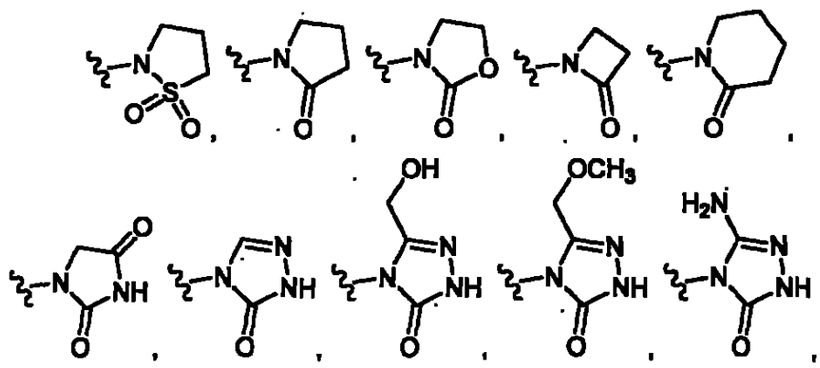
In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is -C(O)-O-C_{1-6} alkyl, for example -C(O)-O-CH_3 or -C(O)-O-CH_2CH_3.

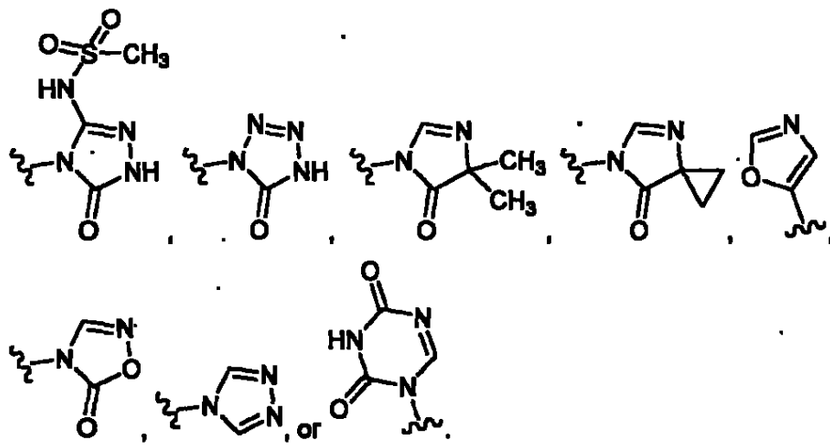
In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is -C_{1-6} alkylene-C(O)-C_{1-6} alkyl, for example –CH_2-C(O)-CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is -C_{1-6} alkylene-C(O)-O-C_{1-6} alkyl, for example –CH_2-C(O)O-CH_3 or -CH_2-C(O)O-CH_2CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is –C_{1-6} alkylene-C(O)-NH_2, –C_{1-6} alkylene-C(O)-NH(C_{1-6} alkyl), –C_{1-6} alkylene-C(O)-N(C_{1-6} alkyl)$_2$, –C_{1-6} alkylene-C(O)-NH(C_{6-10} aryl),–C_{1-6} alkylene-C(O)-N(C_{6-10} aryl)$_2$, or –C_{1-6} alkylene-C(O)-N(C_{1-6} alkyl)(C_{6-10} aryl), for example –CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3) or –CH_2C(O)-NH_2.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^2 is one of:





In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^3 is a C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, or n-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is H.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, *n*-pentyl, or *n*-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{3-8} cycloalkyl, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{3-8} heterocycloalkyl, for example pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydropyranyl, azetidinyl, morpholinyl, piperazinyl, or piperidinyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{5-12} heteroaryl, for example benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, furanyl, indolyl, isoquinolyl, pyrazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, thiophenyl, isoxazolyl, triazolyl, thiazolyl, or thiadiazolyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{5-10} aryl, for example phenyl or naphthyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{1-6} acyl, for example $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)C(CH_3)_3$, or $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$.

23

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{6-10} aroyl, for example benzoyl or naphthoyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{1-6} alkylsulfonyl, for example $-S(O_2)CH_3$ or $-S(O_2)CH_2CH_3$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^4 is C_{6-10} arylsulfonyl, for example $-S(O_2)$-phenyl or $-S(O_2)$-naphthyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^5 is H.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^5 is C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, or n-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^6 is H.

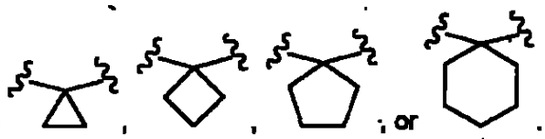
In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^6 is C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, or n-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^6 is C_{3-6} cycloalkyl, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^6 is C_{6-10} aryl, for example phenyl or naphthyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^7 is H.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^7 is C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, and n-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, each R^7, together with the carbon atom to which they are shown attached, form a C_{3-6} cycloalkyl ring, for example  , or .

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is H.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, and n-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is -NH-S(O_2)-C_{1-6} alkyl, -N(C_{1-6} alkyl)-S(O_2)-C_{1-6} alkyl or –N(C_{6-10} aryl)-S(O_2)-C_{1-6} alkyl for example -NH-S(O_2)-CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is -NH-S(O_2)-C_{6-10} aryl, -N(C_{1-6} alkyl)-S(O_2)-C_{6-10} aryl or –N(C_{6-10} aryl)-S(O_2)-C_{6-10} aryl, for example -NH-S(O_2)-phenyl or -NH-S(O_2)-4-methylphenyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is -NH-C(O)-C_{1-6} alkyl, -N(C_{1-6} alkyl)-C(O)-C_{1-6} alkyl or –N(C_{6-10} aryl)-C(O)-C_{1-6} alkyl for example -NH-S(O_2)-CH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is -NH-C(O)-C_{6-10} aryl, -N(C_{1-6} alkyl)-C(O)-C_{6-10} aryl or –N(C_{6-10} aryl)-C(O)-C_{6-10} aryl, for example -NH-C(O)-phenyl or -NH-C(O)-4-methylphenyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is -C_{1-6} alkylene-O-C_{1-6} alkyl , for example -CH_2OCH_3.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is a C_{1-6} alkyl substituted with one or more hydroxy groups, for example –CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH(OH)CH_3$, or -$CH_2C(OH)(CH_3)_2$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is –CN.

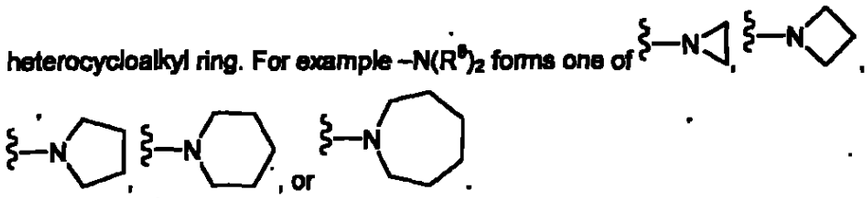
In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^8 is –NH_2, -N(C_{1-6} alkyl)$_2$, -NH(C_{1-6} alkyl), -N(C_{6-10} aryl)$_2$, -NH(C_{6-10} aryl), -N(C_{3-6} cycloalkyl)$_2$, -NH(C_{3-6} cycloalkyl), -N(C_{1-6} alkyl)(C_{6-10} aryl), -N(C_{1-6} cycloalkyl)(C_{6-10} aryl), or -N(C_{1-6} cycloalkyl)(C_{1-6} alkyl).

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^9 is H.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^9 is C_{1-6} alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, or n-hexyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, R^9 is C_{6-10} aryl, for example phenyl or naphthyl.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, each R^9 together with the nitrogen atom to which they are shown attached, form a C_{1-6}

heterocycloalkyl ring. For example $-N(R^9)_2$ forms one of 

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, X is –C(O)-.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, X is $-S(O_2)-$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Y is $–CH_2-$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Y is –O-.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Y is $-N(H)-C(O)-$, $-N(C_{1-6}$ alkyl$)-C(O)-$, or $-N(C_{6-10}$ aryl$)-C(O)-$, for example $-N(H)-C(O)-$, $-N(CH_3)-C(O)-$, or -N(phenyl)-C(O)-.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Z is $–CH_2-$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Z is $–C(C_{1-6}$ alkyl$)_2$ or $–CH(C_{1-6}$ alkyl), for example $–C(CH_3)_2-$ or –CH(CH_3)-.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Z is –NH-.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Z is $–N(C_{1-6}$ alkyl)-, for example $–N(CH_3)-$ or $–N(CH_2CH_3)-$.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Z is $-N(C_{6-10}$ aryl)-, for example –N(phenyl)- or –N(naphthyl)-.

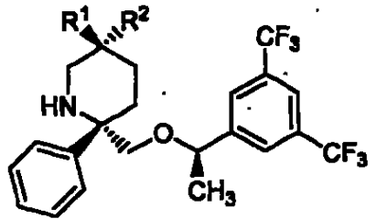
In yet another embodiment of the compounds of Formula I, Z is –O-.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, n is 0.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, n is 1.

In yet another embodiment of the compounds of Formula I, n is 2.

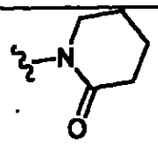
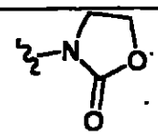
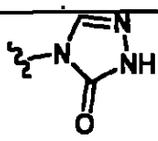
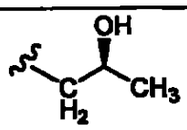
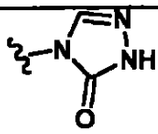
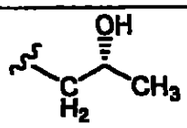
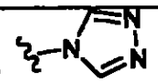
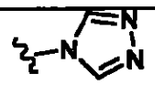
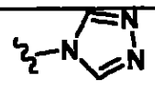
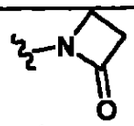
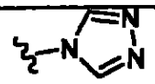
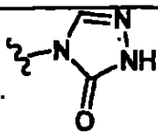
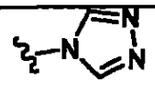
In still yet another embodiment, the compounds of Formula I have the following structure IB:

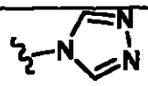
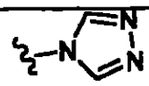
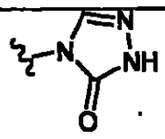
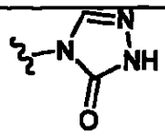
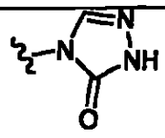
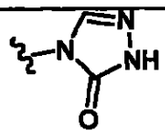
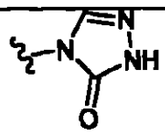
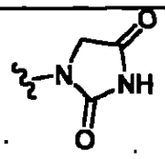
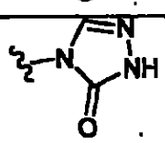
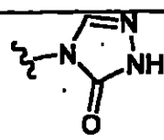
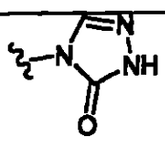


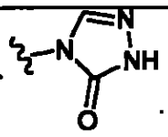
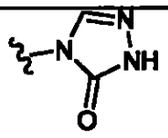
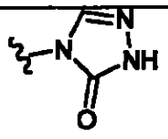
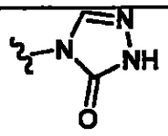
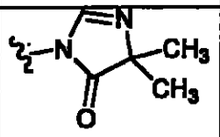
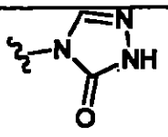
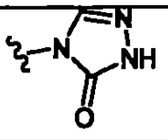
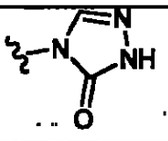
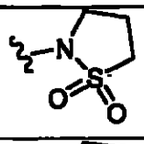
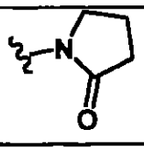
(IB) ;

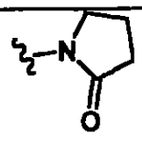
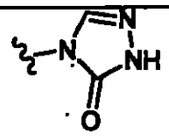
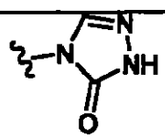
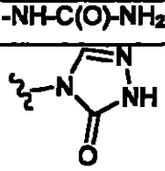
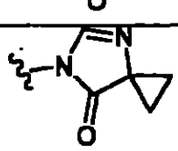
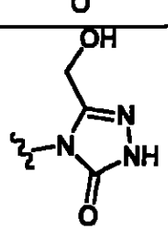
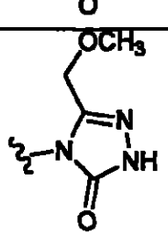
wherein each of R^1 and R^2 are as shown in the following Table I:

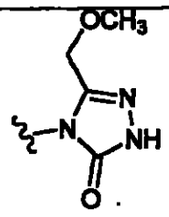
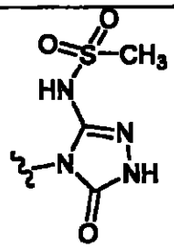
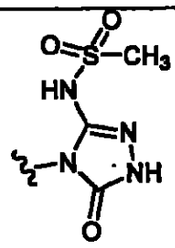
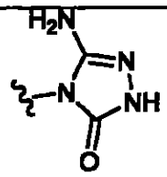
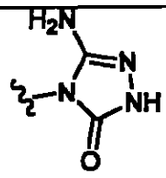
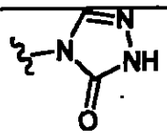
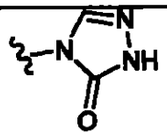
26

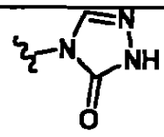
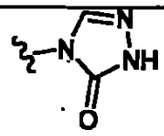
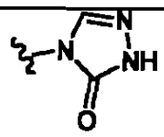
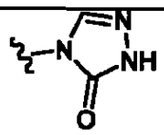
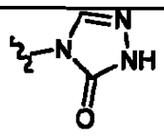
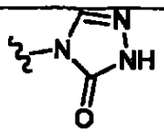
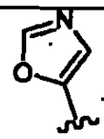
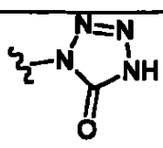
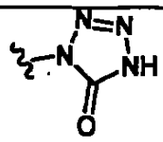
Compound	R^1	R^2
1		-CN
2		-CN
3		
4		
5		$-CH_2CN$
6	$-CH_3$	
7	-CN	
8	$-C(O)-O-CH_3$	
9		-CN
10	$-C(O)-NH_2$	
11		$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$
12	$-CH_2OH$	

Compound	R^1	R^2
13		$-CH_2OCH_3$
14	$-CH_2OCH_3$	
15		$-CH_2-NH-S(O_2)-CH_3$
16		$-CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3)$
17		$-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$
18		$-C(=N-OH)-CH_2CH_3$
19		$-C(O)-CH_2CH_3$
20		$-CH_2OCH_3$
21		$-C(O)-NH(CH_3)$
22	$-C(O)-NH(CH_3)$	
23		$-CH_2OH$

Compound	R^1	R^2
24		$-CH_2CH_2OH$
25		$-CH_2CH_2CH_3$
26		$-CH_2OCH_3$
27	$-CH_2OCH_3$	
28		H
29		$-CH_2C(O)-NH_2$
30		$-CH_2-C(O)-CH_3$
31		$-CH_2-C(O)O-CH_3$
32		-CN
33		-CN

Compound	R^1	R^2
34	-CN	
35	-CN	
36	$-NH-S(O_2)-CH_3$	-CN
37	-CN	$-NH-S(O_2)-CH_3$
38		$-CH_2CN$
39	-CN	$-NH_2$
40	$-NH_2$	-CN
41	$-NH-C(O)-NH_2$	-CN
42		-CN
43		H
44		H
45		H

Compound	R^1	R^2
46	H	
47		H
48	H	
49		H
50	H	
51		-C(O)-NH_2
52		-C(=N-OCH_3)-CH_3

Compound	R^1	R^2
53		-C(O)-CH_3
54		-C(=N-OH)-CH_3
55		-C(O)OCH_3
56		-CH_2Cl
57		-CH_3
58		-C(=N-OCH_3)-CH_2CH_3
59	-$NHC(O)CH_3$	
60	H	
61		H

In still an additional embodiment, the present invention is directed to a method of treating a disease (or disorder or condition) in a patient in need of

such treatment, wherein the disease is selected from the group consisting of: (1) respiratory diseases (e.g., chronic lung disease, bronchitis, pneumonia, asthma, allergy, cough and bronchospasm), (2) inflammatory diseases (e.g., arthritis and psoriasis), (3) skin disorders (e.g., atopic dermatitis and contact dermatitis), (4) ophthalmalogical disorders (e.g., retinitis, ocular hypertension and cataracts), (5) central nervous system conditions, such as depressions (e.g., neurotic depression), anxieties (e.g., general anxiety, social anxiety and panic anxiety disorders), phobias (e.g., social phobia), and bipolar disorder, (6) addictions (e.g., alcohol dependence and psychoactive substance abuse), (7) epilepsy, (8) nociception, (9) psychosis, (10) schizophrenia, (11) Alzheimer's disease, (12) AIDS related dementia, (13) Towne's disease, (14) stress related disorders (e.g., post traumatic stress disorder), (15) obsessive/compulsive disorders, (16) eating disorders (e.g., bulimia, anorexia nervosa and binge eating), (17) sleep disorders, (18) mania, (19) premenstrual syndrome, (20) gastrointestinal disorders (e.g., irritable bowel syndrome, Crohn's disease, colitis, and emesis), (21) atherosclerosis, (22) fibrosing disorders (e.g., pulmonary fibrosis), (23) obesity, (24) Type II diabetes, (25) pain related disorders (e.g., headaches, such as migraines, neuropathic pain, post-operative pain, and chronic pain syndromes), (26) bladder and genitourinary disorders (e.g., interstitial cystitis and urinary incontinence), (27) emesis (e.g., chemotherapy-induced (e.g., induced by cisplatin, doxorubicin, and taxane), radiation-induced, motion sickness, ethanol-induced, and post operative nausea and vomiting), and (28) nausea, comprising administering to the patient an effective amount of at least one (e.g., one) compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

In still an additional embodiment, the present invention is directed to a method of treating a disease (or disorder or condition) in a patient in need of such treatment, wherein the disease is selected from the group consisting of: respiratory diseases (e.g., cough), depression, anxiety, phobia, bipolar disorder, alcohol dependence, psychoactive substance abuse, nociception, psychosis, schizophrenia, stress related disorders, obsessive/compulsive disorder, bulimia, anorexia nervosa, binge eating, sleep disorders, mania, premenstrual syndrome, gastrointestinal disorders, obesity, pain related

33

disorders (e.g., headaches, such as migraines, neuropathic pain, post-operative pain, and chronic pain syndromes), bladder disorders, genitourinary disorders, emesis and nausea, comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

In still an additional embodiment, the present invention also is directed to a method of treating a disease (or disorder or condition) wherein there is microvascular leakage and mucus secretion in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

In still an additional embodiment, the present invention also is directed to a method of treating asthma, emesis, nausea, depressions, anxieties, cough and pain related disorders in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

In still an additional embodiment, the present invention also is directed to a method of treating emesis, depression, anxiety and cough in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

In still an additional embodiment, the present invention also is directed to a method for antagonizing an effect of a Substance P at a neurokinin-1 receptor site in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

In still an additional embodiment, the present invention also is directed to a method for the blockade of NK_1 receptors in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

In still an additional embodiment, the present invention also is directed to a method for treating depression and/or anxiety in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of one

or more compounds of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in combination with an effective amount of one or more anti-depressant agents and/or one or more anti-anxiety agents.

In still an additional embodiment, the present invention also is directed to a method of treating an NK_1 receptor mediated disease (or disorder or condition) in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of one or more compounds of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in combination with an effective amount of one or more selective serotonin reuptake inhibitors ("SSRIs").

In still an additional embodiment, the present invention also is directed to a method of treating depression and/or anxiety in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of one or more compounds of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in combination with an effective amount of one or more selective serotonin reuptake inhibitors.

In yet an additional embodiment, the present invention also is directed to a method of treating an NK_1 receptor mediated disease (or disorder or condition) in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in combination with at least one therapeutic agent selected from the group consisting of: other types of NK_1 receptor antagonists (e.g., NK_1 receptor antagonists other than those according to Formula I of the present invention), prostanoids, H_1 receptor antagonists, α-adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists, melanocortin receptor agonists, endothelin receptor antagonists, endothelin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, neutral metalloendopeptidase inhibitors, ET_A antagonists, renin inhibitors, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists (e.g., ondansetron), serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids (e.g., dexamethasone), rho kinase inhibitors, potassium channel modulators and inhibitors of multi-drug resistance protein 5.

35

In yet an additional embodiment, the invention also is directed to a method for treating an NK_1 mediated disease (or disorder or condition) in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in combination with at least one therapeutic agent selected from the group consisting of: prostanoids, such as prostaglandin E1; α-adrenergic agonists, such as phentolamine mesylate; dopamine receptor agonists, such as apomorphine; angiotensin II antagonists, such as losartan, irbesartan, valsartan and candesartan; ET_A antagonists, such as bosentan and ABT-627; serotonin 5-HT_3 receptor antagonists, such as ondansetron; and glucocorticoids, such as dexamethasone.

In yet an additional embodiment, the invention also is directed to a method for treating an NK_1 mediated disease (or disorder or condition) in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in combination with an effective amount of at least one therapeutic agent selected from the group consisting of: other types of NK_1 receptor antagonists, SSRIs, dopamine receptor agonists, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists, serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids and inhibitors of multi-drug resistance protein 5.

In yet an additional embodiment, the invention also is directed to a method for treating emesis, nausea and/or vomiting in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in combination with an effective amount of at least one serotonin 5-HT_3 receptor antagonist (e.g., ondansetron) and/or at least one glucocorticoid (e.g., dexamethasone).

In still yet an additional embodiment, the present invention also is directed to a kit comprising, in separate containers in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination to treat an NK_1 receptor mediated disease (or disorder or condition), wherein one container comprises a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound

of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, and wherein, a separate container comprises a pharmaceutical composition comprising another therapeutic agent in a pharmaceutically acceptable carrier, the therapeutic agent being selected from the group consisting of: SSRIs, other types of NK_1 receptor antagonists, prostanoids, H_1 receptor antagonists, α-adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists, melanocortin receptor agonists, endothelin receptor antagonists, endothelin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, neutral metalloendopeptidase inhibitors, ET_A antagonists, renin inhibitors, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists, serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids, rho kinase inhibitors, potassium channel modulators and inhibitors of multi-drug resistance protein 5.

In still yet an additional embodiment, the present invention also is directed to a kit comprising, in separate containers in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination to treat depression and/or anxiety, wherein one container comprises a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, and wherein, a separate container comprises a pharmaceutical composition comprising an antidepressant agent in a pharmaceutically acceptable carrier, and/or wherein a separate container comprises a pharmaceutical composition comprising an antianxiety agent in a pharmaceutically acceptable carrier.

In still yet an additional embodiment, the present invention also is directed to a kit comprising, in separate containers in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination to treat an NK_1 receptor mediated disease, wherein one container comprises a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, and wherein, a separate container comprises a pharmaceutical composition comprising an SSRI in a pharmaceutically acceptable carrier.

In still yet an additional embodiment, the present invention also is directed to a kit comprising, in separate containers in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination to treat depression and/or anxiety, wherein one container comprises a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, and wherein, a separate container comprises a pharmaceutical composition comprising an SSRI in a pharmaceutically acceptable carrier.

In still yet an additional embodiment, the present invention also is directed to a kit comprising, in separate containers in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination to treat emesis and/or nausea, wherein one container comprises a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, and wherein, a separate container comprises a pharmaceutical composition comprising a serotonin 5-HT_3 receptor antagonist in a pharmaceutically acceptable carrier, and/or wherein a separate container comprises a pharmaceutical composition comprising a glucocorticoid in a pharmaceutically acceptable carrier.

In still yet an additional embodiment, the present invention also is directed to a kit comprising, in separate containers in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination to treat emesis and/or nausea, wherein one container comprises a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, and wherein a separate container comprises ondansetron, and/or wherein a separate container comprises dexamethasone.

Another aspect of the invention is to provide a kit comprising, in separate containers in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination to treat an NK_1 receptor mediated disease, wherein one container comprises a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I in a pharmaceutically acceptable carrier, and wherein, a separate container comprises a pharmaceutical composition

30

comprising a therapeutic agent in a pharmaceutically acceptable carrier, the therapeutic agent being selected from the group consisting of: other types of NK_1 receptor antagonists, SSRIs, dopamine receptor agonists, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists, serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids and inhibitors of multi-drug resistance protein 5.

Except where stated otherwise, the following definitions apply throughout the specification and claims. When any variable occurs more than one time in any moiety, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Chemical names, common names, and chemical structures may be used interchangeably to describe the same structure. These definitions apply regardless of whether a term is used by itself or in combination with other terms, unless otherwise indicated. Hence, the definition of "alkyl" applies to "alkyl" as well as the "alkyl" portions of "hydroxyalkyl," "haloalkyl," "alkoxy," etc.

Ac means acetyl.

AcOH (or HOAc) means acetic acid.

Boc means *t*-butoxycarbonyl.

Bu means butyl.

t-Bu or Bu^t means *tertiary*-butyl.

Bn means benzyl.

Cbz means carbobenzoxy (i.e., Ph-CH_2-O-C(O)-).

DCM means dichloromethane.

DIEA means diisopropylethyl amine.

DMF means dimethylformamide.

DMAP means dimethylaminopyridine.

DMPU means N,N H -dimethyl propylene urea.

DMSO means dimethylsulfoxide.

DPPA means diphenylphosphorazide.

Et means ethyl.

EDC means 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride.

FAB means fast atom bombardment.

HOTs means p-toluene sulfonic acid.

39

HATU means O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphate.

HPLC means High Performance Liquid Chromatography.

HRMS means high resolution mass spectroscopy.

LCMS means liquid chromatography/mass spectroscopy

LIHMDS means lithium hexamethyldisilazide.

Me means methyl.

MeOH means methanol.

MS means mass spectroscopy.

Ms or mesyl means methane sulfonyl.

Ni (Ra) means Raney Ni.

OD means optical density.

Ph means phenyl

i-PA (or IPA or IPA) means *iso*-propyl.

PPTS means pyridinium p-toluenesulfonic acid.

PTSA means p-toluene sulfonic acid.

PYBOP means (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate.

RT or rt means room temperature.

TBAF means tetrabutylammonium fluoride.

TBAI means tetrabutylammonium iodide.

TFA means trifluoroacetic acid.

THF means tetrahydrofuran.

TLC means Thin Layer Chromatography.

TMS means trimethylsilyl.

TMSCl means trimethylsilyl chloride.

"Tosyl" means toluene sulfonyl.

"Patient" includes both human and animals.

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

Portions of chemical formulae enclosed in parentheses and/or brackets denote pendant groups. For example, -C(O)- refers to a carbonyl group (i.e.,

40


), -N(alkyl)- refers to a divalent amine group with a pendant alkyl group

(i.e., 
) and –C(=NOCH$_3$)-CH$_3$ refers to 
.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group, which may be straight or branched and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkyl groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having about 1 to about 6 carbon atoms in the chain that may be straight or branched. The term "substituted alkyl" means that the alkyl group may be substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)$_2$, carboxy and –C(O)O-alkyl. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and t-butyl.

"Alkylene" means a divalent aliphatic hydrocarbon group, which may be straight or branched and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkylene groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Non-limiting examples of an alkylene group include methylene (i.e., -CH$_2$-) and ethylidene (-CH$_2$CH$_2$- or –CH(CH$_3$)-).

"Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkenyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain, which may be straight or branched. The term "alkenyl" includes substituted alkenyl which means that the alkenyl group may be

substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl. aryl, cycloalkyl, cyano, alkoxy and –S(alkyl). Non-limiting examples of suitable alkenyl groups include ethenyl (i.e., vinyl), propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl.

"Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain that may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkynyl groups include ethynyl, propynyl, 2-butynyl and 3-methylbutynyl. The term "substituted alkynyl" means that the alkynyl group may be substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, aryl and cycloalkyl.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 6 to about 14 carbon atoms, preferably about 6 to about 10 carbon atoms. The aryl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. Non-limiting examples of suitable aryl groups include phenyl and naphthyl.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heteroaryls contain about 5 to about 6 ring atoms. The "heteroaryl" can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heteroaryl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Non-

42

limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridone (including N-substituted pyridones), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl, tetrazolyl and the like. The term "heteroaryl" also refers to partially saturated heteroaryl moieties such as, for example, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl and the like.

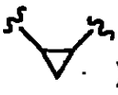
"Aralkyl" or "arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl are as previously described. Preferred aralkyls comprise a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthalenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Alkylaryl" means an alkyl-aryl- group in which the alkyl and aryl are as previously described. Preferred alkylaryls comprise a lower alkyl group. A non-limiting example of a suitable alkylaryl group is tolyl. The bond to the parent moiety is through the aryl.

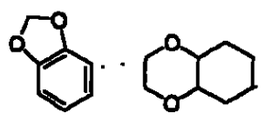
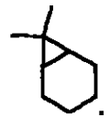
"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Preferred cycloalkyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. Non-limiting examples of suitable multicyclic cycloalkyls include 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl and the like, as well as partially saturated species such as, for example, indanyl, tetrahydronaphthyl and the like.

"Cycloalkylene" means a divalent cycloalkyl ring system, comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Preferred cycloalkylene rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkylene can be optionally substituted with one or more "ring system

43

substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting example of suitable monocyclic cycloalkylenes includes cyclopropylene (i.e.,  or ).

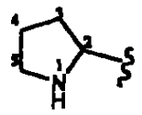
"Halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred halogens are fluorine, chlorine and bromine. "Halogen" or "halo" substituted groups (e.g., haloalkyl groups) refers to groups substituted with one or more fluorine, chlorine, bromine, and/or iodine atoms.

"Ring system substituent" means a substituent attached to an aromatic or non-aromatic ring system, which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, heteroaralkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, alkylheteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl; halo, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cycloalkyl, heterocycloalkyl, -C(=N-CN)-NH_2, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH(alkyl), Y_1Y_2N-, Y_1Y_2N-alkyl-, $Y_1Y_2NC(O)$-, $Y_1Y_2NSO_2$- and -$SO_2NY_1Y_2$, wherein Y_1 and Y_2 can be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and aralkyl. "Ring system substituent" may also mean a single moiety which simultaneously replaces two available hydrogens on two adjacent carbon atoms (one H on each carbon) on a ring system. Examples of such moiety are methylene dioxy, ethylenedioxy, -$C(CH_3)_2$- and the like which form moieties such as, for example:  and  .

"Heterocycloalkyl" means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or

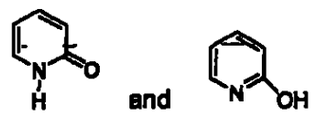
sulfur, alone or in combination. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocycloalkyls contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocycloalkyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. Any –NH in a heterocycloalkyl ring may be present in protected form such as, for example, an -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) group and the like; such protected functional groups are also considered part of this invention. The heterocycloalkyl can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The nitrogen or sulfur atom of the heterocycloalkyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic heterocycloalkyl rings include piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, lactam, lactone, and the like.

It should be noted that in hetero-atom containing ring systems of this invention, there are no hydroxyl groups on carbon atoms adjacent to a N, O or S, as well as there are no N or S groups on carbon adjacent to another heteroatom. Thus, for example, in the ring:



there is no -OH attached directly to carbons marked 2 and 5.

It should also be noted that tautomeric forms such as, for example, the moieties:



are considered equivalent in certain embodiments of this invention.

"Alkynylalkyl" means an alkynyl-alkyl- group in which the alkynyl and alkyl are as previously described. Preferred alkynylalkyls contain a lower alkynyl and a lower alkyl group. The bond to the parent moiety is through the alkyl. Non-limiting examples of suitable alkynylalkyl groups include propargylmethyl.

"Heteroaralkyl" means a heteroaryl-alkyl- group in which the heteroaryl and alkyl are as previously described. Preferred heteroaralkyls contain a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include pyridylmethyl, and quinolin-3-ylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Hydroxyalkyl" means a HO-alkyl- group in which alkyl is as previously defined. The "alkyl" portion of the hydroxyalkyl is preferably a lower alkyl. Non-limiting examples of suitable hydroxyalkyl groups include hydroxymethyl and 2-hydroxyethyl.

"Acyl" means an H-C(O)-, alkyl-C(O)- or cycloalkyl-C(O)-, group in which the various groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Preferred acyls contain a lower alkyl. Non-limiting examples of suitable acyl groups include formyl, acetyl and propanoyl.

"Aroyl" means an aryl-C(O)- group in which the aryl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Non-limiting examples of suitable groups include benzoyl and 1- naphthoyl.

"Alkoxy" means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy and n-butoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Aryloxy" means an aryl-O- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aryloxy groups include phenoxy and naphthoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Aralkyloxy" means an aralkyl-O- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aralkyloxy groups include benzyloxy and 1- or 2-naphthalenemethoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Alkylthio" means an alkyl-S- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkylthio groups include methylthio and ethylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Arylthio" means an aryl-S- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable arylthio groups

include phenylthio and naphthylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Aralkylthio" means an aralkyl-S- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting example of a suitable aralkylthio group is benzylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Alkoxycarbonyl" means an alkyl-O-CO- group. Non-limiting examples of suitable alkoxycarbonyl groups include methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aryloxycarbonyl" means an aryl-O-C(O)- group. Non-limiting examples of suitable aryloxycarbonyl groups include phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aralkoxycarbonyl" means an aralkyl-O-C(O)- group. Non-limiting example of a suitable aralkoxycarbonyl group is benzyloxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Alkylsulfonyl" means an alkyl-$S(O_2)$- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

"Arylsulfonyl" means an aryl-$S(O_2)$- group. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. By "stable compound' or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties.

The term "isolated" or "in isolated form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process or natural source or combination thereof. The term "purified" or "in purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after

47

being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan, in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

It should also be noted that any heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have one or more hydrogen atoms to satisfy the valences.

When a ring system (e.g., cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl) is substituted with a number of substituents varying within an expressly defined range, it is understood that the total number of substituents does not exceed the normal available valencies under the existing conditions. Thus, for example, a phenyl ring substituted with "n" substituents (where "n" ranges from 0 to 5) can have 0 to 5 substituents, whereas it is understood that a pyridinyl ring substituted with "n" substituents has a number of substituents ranging from 0 to 4.

When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be recognized by those with ordinary skill in the art as well as by reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York, herein incorporated by reference.

When any variable (e.g., aryl, heterocycloalkyl, R^2, etc.) occurs more than one time in any constituent or in Formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

"Alkylheteroaryl" means an alkyl group attached to a parent moiety via a heteroaryl group.

"Alkylsulfinyl" means an alkyl-S(O)- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfinyl.

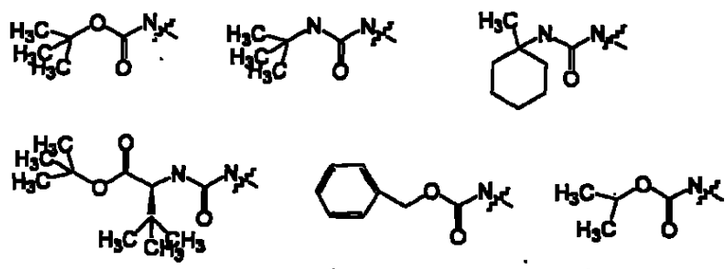
"Aralkenyl" means an aryl-alkenyl- group in which the aryl and alkenyl are as previously described. Preferred aralkenyls contain a lower alkenyl group. Non-limiting examples of suitable aralkenyl groups include 2-phenethenyl and 2-naphthylethenyl. The bond to the parent moiety is through the alkenyl.

"Aralkylthio" means an aralkyl-S- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting example of a suitable aralkylthio group is benzylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur..

"Aryloxycarbonyl" means an aryl-O-C(O)- group. Non-limiting examples of suitable aryloxycarbonyl groups include phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Arylsulfinyl" means an aryl-S(O)- group. Non-limiting examples of suitable arylsulfinyl groups include phenylsulfinyl and naphthylsulfinyl. The bond to the parent moiety is through the sulfinyl.

A carbamate group means a –O-C(O)-N(alkyl or aryl)- group, and a urea group means a –N(alkyl or aryl)-C(O)-N(alkyl or aryl)- group. Representative carbamate and urea groups may include the following:



"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms, which contains at least one carbon-carbon double bond. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkenyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornylenyl.

49

"Cycloalkylamino" means a cycloalkyl group as defined herein attached to the parent moiety through a nitrogen atom.

"Cycloalkylaminocarbonyl" means a cyclic alkyl group attached to a nitrogen atom, which is attached to a carbonyl group; the whole may be referred to as a substituted amide.

"Heteroalkyl" means an alkyl as defined herein, in which at least one the atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination.

"Heteroaralkenyl" means a heteroaryl-alkenyl- group in which the heteroaryl and alkenyl are as previously described. Preferred heteroaralkenyls contain a lower alkenyl group. Non-limiting examples of suitable heteroaralkenyl groups include 2-(pyrid-3-yl)ethenyl and 2-(quinolin-3-yl)ethenyl. The bond to the parent moiety is through the alkenyl.

"Heteroaralkyl" means a heteroaryl-alkyl- group in which the heteroaryl and alkyl are as previously described. Preferred heteroaralkyls contain a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include pyridylmethyl, 2-(furan-3-yl)ethyl and quinolin-3-ylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Heteroaralkylthio" means a heteroaryl-alkyl-S group wherein the group is attached to the parent moiety through the sulfur.

"Heteroarylsulfinyl" means a heteroaryl-S(O)- group wherein the heteroaryl is as defined herein and the heteroarylsulfinyl group is attached to the parent moiety through the sulfinyl.

"Heteroarylsulfonyl" means a heteroaryl-$S(O_2)$ - group wherein the heteroaryl is as defined herein and the heteroarylsulfonyl group is attached to the parent moiety through the sulfonyl.

"Heteroarylthio" means a heteroaryl-S- group wherein the heteroaryl is as defined herein and the heteroarylsulfinyl group is attached to the parent moiety through the sulfur.

"Heterocycloalkenyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atom, alone or in combination, and which contains at least one carbon-carbon

50

double bond or carbon-nitrogen double bond. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocycloalkenyl rings contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocycloalkenyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. The heterocycloalkenyl can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. The nitrogen or sulfur atom of the heterocycloalkenyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic azaheterocycloalkenyl groups include 1,2,3,4- tetrahydropyridine, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridine, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, and the like. Non-limiting examples of suitable oxaheterocycloalkenyl groups include 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic oxaheterocycloalkenyl group is 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl. Non-limiting examples of suitable monocyclic thiaheterocycloalkenyl rings include dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like.

"Heterocyclic" means, in addition to the heteroaryl groups defined below, saturated and unsaturated cyclic organic groups having at least one O, S and/or N atom interrupting a carbocyclic ring structure that consists of one ring or two fused rings, wherein each ring is 5-, 6- or 7-membered and may or may not have double bonds that lack delocalized pi electrons, which ring structure has from 2 to 8, preferably from 3 to 6 carbon atoms, e.g., 2- or 3-piperidinyl, 2- or 3-piperazinyl, 2- or 3-morpholinyl, or 2- or 3-thiomorpholinyl.

"Sulfonamide" means a sulfonyl group attached to a parent moiety through an amide.

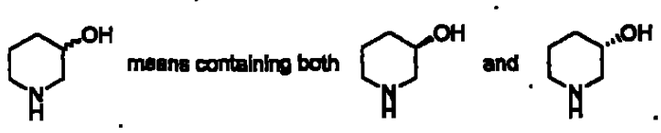
As is well known in the art, a bond drawn from a particular atom wherein no moiety is depicted at the terminal end of the bond indicates a methyl group bound through that bond to the atom. For example:



It should also be noted that throughout the specification and Claims appended hereto, that any formula, compound, moiety or chemical illustration with unsatisfied valences is assumed to have the hydrogen atom to satisfy the valences unless the context indicates a bond.

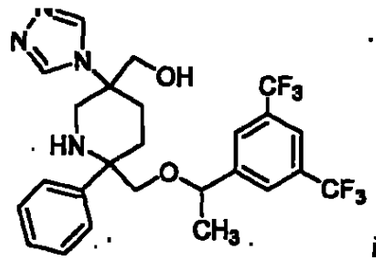
With reference to the number of moieties (e.g., substituents, groups or rings) in a compound, unless otherwise defined, the phrases "one or more" and "at least one" mean that there can be as many moieties as chemically permitted, and the determination of the maximum number of such moieties is well within the knowledge of those skilled in the art.

The wavy line ~~~ as a bond generally indicates a mixture of, or either of, the possible isomers, e.g., containing (R)- and (S)- stereochemistry. For example,

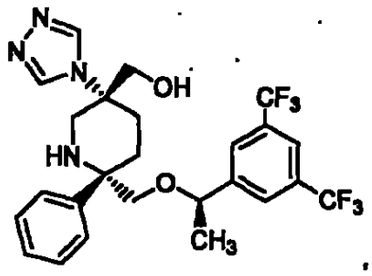


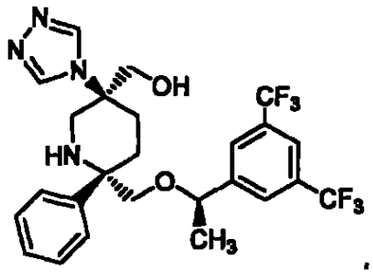
When the stereochemistry in a structure is not expressly indicated, the structure can have a mixture of, or any of the individual possible stereoisomers. Thus, when the stereochemistry is not explicitly indicated in a structure, the structure includes all stereochemical configurations having the indicated connectivity (e.g., all possible enantiomers or diastereomers), as well as mixtures of such stereoisomers (e.g., racemic mixtures). For example,

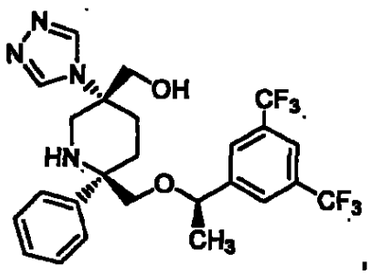
52

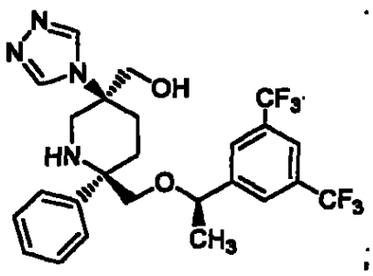


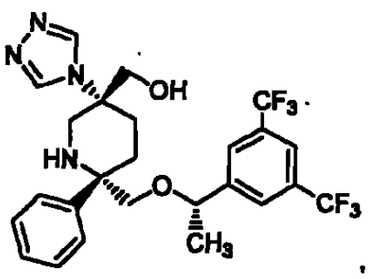
means

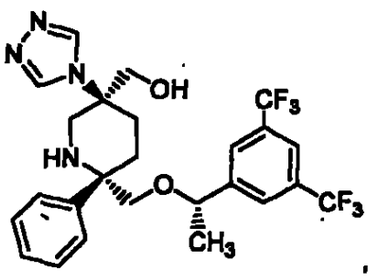


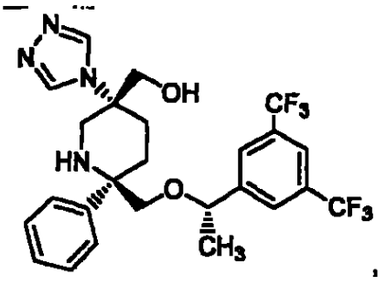


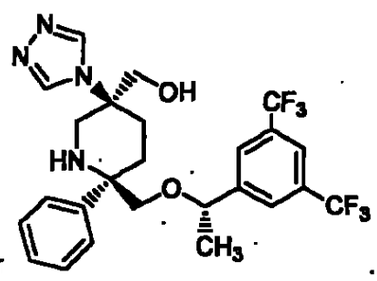






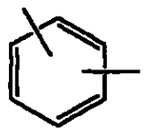






, and/or

Lines drawn into the ring systems, such as, for example:



indicate that the indicated line (bond) may be attached to any of the substitutable ring carbon atoms.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of Formula I or a salt and/or solvate thereof. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

"Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanolates, methanolates, and the like. A "hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H_2O.

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective in antagonizing the neurokinin-1 receptor and thus producing the desired therapeutic effect in a suitable patient.

The compounds of Formula I form salts that are also within the scope of this invention. Reference to a compound of Formula I herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or

organic bases. In addition, when a compound of Formula I contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the Formula I may be formed, for example, by reacting a compound of Formula I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxyethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, methyl sulfates, 2-naphthalenesulfonates, nicotinates, nitrates, oxalates, pamoates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, sulfonates (such as those mentioned herein), tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) undecanoates, and the like.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, aluminum salts, zinc salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as benzathines, diethylamine, dicyclohexylamines, hydrabamines (formed with N,N-bis(dehydroabietyl)ethylenediamine), N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D-glucamides, t-butyl amines, piperazine; phenylcyclohexylamine, choline, tromethamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, myristyl

and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others. Acids (and bases) which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic (or acidic) pharmaceutical compounds are discussed, for example, by S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website); and P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331, each of which is incorporated herein by reference.

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

Compounds of Formula I and salts, solvates and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

Polymorphic forms of the compounds of Formula I, and of the salts, solvates, and/or prodrugs thereof, are intended to be included in the present invention.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates and prodrugs of the compounds as well as the salts and solvates of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined

<56

by the IUPAC 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate" "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds. "At least one", examples include 1-3, 1-2 or 1.

Compounds of Formula I are effective antagonists of the NK_1 receptor, and have an effect on its endogenous agonist, Substance P, at the NK_1 receptor site, and therefore, can be useful in treating diseases, disorders, or conditions caused or aggravated by the activity of the receptor.

The *in vitro* and *in vivo* NK_1, NK_2 and NK_3 activities of the compounds of Formula I can be determined by various procedures known in the art, such as a test for their ability to inhibit the activity of the NK_1 agonist Substance P. The percent inhibition of neurokinin agonist activity is the difference between the percent of maximum specific binding ("MSB") and 100%. The percent of MSB is defined by the following equation, wherein "dpm" represents "disintegrations per minute":

$$\% \text{ MSB} = \frac{(\text{dpm of unknown}) - (\text{dpm of nonspecific binding})}{(\text{dpm of total binding}) - (\text{dpm of nonspecific binding})} \times 100$$

The concentration at which the compound produces 50% inhibition of binding is then used to determine an inhibition constant ("K_i") using the Chang-Prusoff equation.

In vivo activity may be measured by inhibition of an agonist-induced foot tapping in a gerbil, as described in *Science*, 281, 1640-1695 (1998), which is herein incorporated by reference in its entirety. It will be recognized that compounds of Formula I can exhibit NK_1 antagonist activities of varying degrees. For instance, certain compounds can exhibit stronger NK_1 antagonist activities than others.

The compounds of the present invention exhibit potent affinities for the NK_1 receptor as measured by K_i values (in nM). The activities (potencies) for the compounds of the invention are determined by measuring their K_i values. The smaller the K_i value, the more active is a compound for antagonizing the NK_1 receptor. Compounds of the invention exhibit a wide range of activities. The NK_1 average K_i values for compounds of Formula I generally range from

0.01 nM to about 1000 nM, preferably, from about 0.1 nM to about 100 nM, with values of from about 0.1 nM to about 10 nM being more preferred. Even more preferred are compounds having average K_i values of from 0.1 nM to about 5 nM for the NK_1 receptor. Especially preferred compounds have NK_1 average K_i values of from 0.1 nM to about 1 nM. Even more especially preferred compounds have NK_1 average K_i values of from 0.1 nM to about 0.3 nM. Compounds 2, 9, 10, 12, 14, 16, 19, 20, 23, 29, 30, 42, and 54 (see Table I above) have K_i values, respectively, of 0.12, 0.18, 0.1, 0.05, 0.1, 0.13, 0.1, 0.11, 0.12 0.11, 0.54, 0.28, and 0.12 nM.

Compounds of the Formula I have a number of utilities. For instance, the inventive compounds can be useful as antagonists of neurokinin receptors, particularly, NK_1 receptors in a mammal, such as a human. As such, they may be useful in treating and preventing one or more of a variety of mammalian (human and animal) disease states (physiological disorders, symptoms and diseases) in a patient in need of such treatment, wherein the disease states are selected from the group consisting of: (1) respiratory diseases (e.g., chronic lung disease, bronchitis, pneumonia, asthma, allergy, cough and bronchospasm), (2) inflammatory diseases (e.g., arthritis and psoriasis), (3) skin disorders (e.g., atopic dermatitis and contact dermatitis), (4) ophthalmologic disorders (e.g., retinitis, ocular hypertension and cataracts), (5) central nervous system conditions, such as depressions (e.g., neurotic depression), anxieties (e.g., general anxiety, social anxiety and panic anxiety disorders), phobias (e.g., social phobia), and bipolar disorder, (6) addictions (e.g., alcohol dependence and psychoactive substance abuse), (7) epilepsy, (8) nociception, (9) psychosis, (10) schizophrenia, (11) Alzheimer's disease, (12) AIDs related dementia, (13) Towne's disease, (14) stress related disorders (e.g., post traumatic stress disorder), (15) obsessive/compulsive disorders, (16) eating disorders (e.g., bulimia, anorexia nervosa and binge eating), (17) sleep disorders, (18) mania, (19) premenstrual syndrome, (20) gastrointestinal disorders (e.g., irritable bowel syndrome, Crohn's disease, colitis, and emesis), (21) atherosclerosis, (22) fibrosing disorders (e.g., pulmonary fibrosis), (23) obesity, (24) Type II diabetes, (25) pain related disorders (e.g., headaches, such as migraines, neuropathic pain, post-operative pain, and chronic pain syndromes), (26)

bladder and genitourinary disorders (e.g., interstitial cystitis and urinary incontinence), (27) emesis (e.g., chemotherapy-induced (e.g., induced by cisplatin, doxorubicin, and taxane), radiation-induced, motion sickness, ethanol-induced, and post operative nausea and vomiting), and (28) nausea. Preferably, the inventive compounds can be useful in treating and preventing one of the following mammalian (e.g., human) disease states in a patient in need of such treatment: respiratory diseases (e.g., cough), depression, anxiety, phobia, and bipolar disorder, alcohol dependence, psychoactive substance abuse, nociception, psychosis, schizophrenia, stress related disorders, obsessive/compulsive disorder, bulimia, anorexia nervosa and binge eating, sleep disorders, mania, premenstrual syndrome, gastrointestinal disorders, obesity, pain related disorders, bladder disorders, genitourinary disorders, emesis and nausea. In particular, the compounds according to Formula I are useful for treating disease states related to microvascular leakage and mucus secretion. Consequently, the compounds of the invention are especially useful in the treatment and prevention of asthma, emesis, nausea, depressions, anxieties, cough and pain related disorders, more especially, emesis, depression, anxiety and cough.

In another aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising at least one compound (e.g., one to three compounds, preferably, one compound) represented by Formula I and at least one pharmaceutically acceptable excipient or carrier. The invention also relates to the use of such pharmaceutical compositions in the treatment of mammalian (e.g., human) disease states, such as those listed above.

In still another aspect of the invention, a method is provided for antagonizing the effects of a Substance P at a neurokinin-1 receptor site or for the blockade of one or more neurokinin-1 receptors in a mammal (i.e., a patient, e.g., a human) in need of such treatment, comprising administering to the mammal an effective amount of at least one (e.g., one) compound according to Formula I.

In another aspect of the invention, an effective amount of one or more of the inventive NK_1 receptor antagonists may be combined with an effective amount of one or more anti-depressant agents and/or one or more anti-anxiety agents (e.g., gepirone, gepirone hydrochloride, nefazodone, and

54

nefazodone hydrochloride (e.g., Serzone®)) to treat depression and/or anxiety. U.S. 6,117,855 (2000), the disclosure of which is incorporated herein by reference, discloses a method for treating or preventing depression or anxiety with a combination therapy of a specific NK_1 receptor antagonist together with an anti-depressant and/or anti-anxiety agent. Thus, anti-depressant and/or anti-anxiety agents, such as those disclosed in U.S. 6,117,855 (2000), can be combined with one or more (e.g., one) compounds of the Formula I to treat depression and/or anxiety disease states in a mammal, preferably, a human.

In still another aspect of the invention, an effective amount of one or more (e.g., one) of the inventive NK_1 receptor antagonists may be combined with an effective amount of one or more (e.g., one) selective serotonin reuptake inhibitors ("SSRIs") to treat a variety of mammalian disease states, such as those described above. SSRIs alter the synaptic availability of serotonin through their inhibition of presynaptic reaccumulation of neuronally released serotonin. U.S. 6,162,805 (2000), the disclosure of which is incorporated herein by reference, discloses a method for treating obesity with a combination therapy of a NK_1 receptor antagonist and an SSRI. One or more inventive compound(s) of the Formula I can be combined together with an SSRI(s) in a single pharmaceutical composition, or it can be administered simultaneously, concurrently or sequentially with an SSRI. This combination may be useful in the treatment and prevention of obesity or another of the above-identified human and animal disease states. In particular, an effective amount of at least one (e.g., one) compound having the Formula I, alone or together with an effective amount of at least one (e.g., one) selective serotonin reuptake inhibitor, can be useful in the treatment and prevention of depression, and/or anxiety.

Numerous chemical substances are known to alter the synaptic availability of serotonin through their inhibition of presynaptic reaccumulation of neuronally released serotonin. Representative SSRIs include, without limitation, the following: fluoxetine, fluoxetine hydrochloride (e.g., Prozac®), fluvoxamine, fluvoxamine maleate (e.g. Luvox®), paroxetine, paroxetine hydrochloride (e.g., Paxil®), sertraline, sertraline hydrochloride (e.g., Zoloft®), citalopram, citalopram hydrobromide (e.g., Celexa™), duloxetine, duloxetine

60

hydrochloride, venlafaxine, and venlafaxine hydrochloride (e.g., Effexor®). Further SSRIs include those disclosed in U.S. 6,162,805 (2000). Other compounds can readily be evaluated to determine their ability to selectively inhibit serotonin reuptake. Thus, one aspect of the invention relates to a pharmaceutical composition comprising at least one (e.g., one) NK_1 receptor antagonist having the Formula I, at least one (e.g., one) SSRI, and at least one pharmaceutically acceptable excipient or carrier. Another aspect of the invention relates to a method of treating the above identified mammalian (e.g., human) disease states, the method comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a pharmaceutical composition comprising at least one (e.g., one) NK_1 receptor antagonist having the Formula I in combination with at least one (e.g., one) SSRI, such as one of those recited above, and at least one pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

In a preferred aspect, the invention relates to a method of treating depression and anxiety, the method comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of at least one (e.g., one) NK_1 receptor antagonist having the Formula I in combination with at least one (e.g., one) SSRI, such as one of those described above. When an inventive NK_1 receptor antagonist is combined with an SSRI for administration to a patient in need of such treatment, the two active ingredients can be administered simultaneously, consecutively (one after the other within a relatively short period of time), or sequentially (first one and then the other over a period of time). In general, when the two active ingredients are administered consecutively or sequentially, the inventive NK_1 receptor antagonist is, preferably, administered before the administration of the SSRI.

It is another embodiment of the invention to treat a patient suffering from multiple ailments with a combination therapy, the therapy comprising administering to a patient (e.g., a mammal, preferably a human) in need of such treatment at least one compound of Formula I, and at least one other active ingredient (i.e., drug) used for treating one or more of the ailments being suffered by the patient. The compounds of Formula I and the other active ingredients can be administered sequentially, concurrently and/or simultaneously. The compounds of Formula I and the other active ingredients

can be administered separately in any suitable dosage form. Preferably, administration is accomplished using an oral dosage forms or using a transdermal patches. The compounds of Formula I and the other active ingredients can be formulated together and administered in one combined dosage form.

Thus, the compounds of the invention may be employed alone or in combination with other active agents. Combination therapy includes the administration of two or more active ingredients to a patient in need of treatment. In addition to the above described NK_1 receptor antagonist/SSRI combination therapy, the compounds having the Formula I may be combined with one or more other active agents, such as the following: other types of NK_1 receptor antagonists (e.g., those that are disclosed in neurokinin receptor antagonist patents cited above), prostanoids, H_1 receptor antagonists, α-adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists, melanocortin receptor agonists, endothelin receptor antagonists, endothelin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, neutral metalloendopeptidase inhibitors, ET_A antagonists, renin inhibitors, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists (e.g., ondansetron, ondansetron hydrochloride (e.g., Zofran®), palonosetron, granisetron, and granisetron hydrochloride (e.g., Kytril®), serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids (e.g., dexamethasone), rho kinase inhibitors, potassium channel modulators and/or inhibitors of multi-drug resistance protein 5.

Particularly useful therapeutic agents for combination therapy with compounds of the invention are the following: prostanoids, such as prostaglandin-E_1; α-adrenergic agonists, such as phentolamine mesylate; dopamine receptor agonists, such as apomorphine; angiotensin II antagonists, such as losartan, irbesartan, valsartan and candesartan; ET_A antagonists, such as bosentan and ABT-627; serotonin 5-HT_3 receptor antagonists, such as ondansetron; and glucocorticoids, such as dexamethasone. In preferred embodiments of the invention, the inventive compounds can be combined with: other types of NK_1 receptor antagonists, SSRIs, dopamine receptor agonists, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists,

62

serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids and/or inhibitors of multi-drug resistance protein 5.

Another embodiment of this invention is directed to a method for treating a physiological disorder, symptom or disease in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of Formula I, and an effective amount of at least one active ingredient selected from the group consisting of: other NK_1 receptor antagonists, selective serotonin reuptake inhibitors, dopamine receptor agonists, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists, serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids and inhibitors of multidrug resistance protein 5, wherein the physiological disorder, symptom or disease is selected from the group consisting of: a respiratory disease, depression, anxiety, phobia, bipolar disorder, alcohol dependence, psychoactive substance abuse, nociception, psychosis, schizophrenia, stress related disorder, obsessive/compulsive disorder, bulimia, anorexia nervosa, binge eating, sleep disorder, mania, premenstrual syndrome, gastrointestinal disorder, obesity, headache, neuropathic pain, post-operative pain, chronic pain syndrome, bladder disorder, genitourinary disorder, cough, emesis and nausea.

Pharmaceutical compositions may contain from about 0.1 to about 99.9 weight percent, or from about 5 to about 95 weight percent, or from about 20 to about 80 weight percent of active ingredient (compound of the Formula I). For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, herein incorporated by reference.

63

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

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

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

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

Preferably the compound is administered orally.

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

The term "pharmaceutical composition" is also intended to encompass both the bulk composition and individual dosage units, in any of the forms described herein, comprised of more than one (e.g., two) pharmaceutically active agents such as, for example, a compound of the present invention and an additional agent selected from the lists of the additional agents described herein, along with any pharmaceutically inactive excipients. The bulk composition and each individual dosage unit can contain fixed amounts of the aforesaid "more than one pharmaceutically active agents". The term "bulk composition" means material that has not yet been formed into individual dosage units. An illustrative dosage unit is an oral dosage unit such as tablets, pills and the like. Similarly, the herein-described method of treating a patient by administering a pharmaceutical composition of the present

64

invention is also intended to encompass the administration of the aforesaid bulk composition and individual dosage units.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg to about 4000 mg, preferably from about 0.02 mg to about 1000 mg, more preferably from about 0.3 mg to about 500 mg, and most preferably from about 0.04 mg to about 250 mg according to the particular application.

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

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 0.02 mg/day to about 2000 mg/day, in two to four divided doses.

The pharmaceutical compositions of the invention may be administered from about 1 to about 5 times per day, or alternatively, as a continuous infusion. Such administration can be used as a chronic or acute therapy.

The quantity of NK_1 receptor antagonist in combination with a selective serotonin reuptake inhibitor ("SSRI") in a unit dose of preparation may be from about 10 to about 300 mg of NK_1 receptor antagonist combined with from about 10 to about 100 mg of SSRI. In another combination the quantity of NK_1 receptor antagonist in combination with a SSRI in a unit dose of preparation may be from about 50 to about 300 mg of NK_1 receptor antagonist combined with from about 10 to about 100 mg of SSRI. In another combination the quantity of NK_1 receptor antagonist in combination with SSRI in a unit dose of preparation may be from about 50 to about 300 mg of NK_1 receptor antagonist combined with from about 20 to about 50 mg of SSRI.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated.

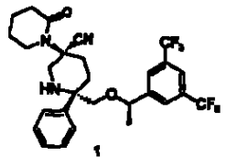
Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required. Upon improvement of a patient's condition, a maintenance dose of a compound, composition or combination of the invention may be administered, if necessary. Subsequently, the dosage or frequency of administration, or both, may be reduced, as a function of the symptoms, to a level at which the improved condition is retained. When the symptoms have been alleviated to the desired level, treatment should cease. Patients may, however, require intermittent treatment on a long-term basis upon any recurrence of disease symptoms.

Specific dosage and treatment regimens for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health status, sex and diet of the patient, the time of administration, the rate of excretion, the specific drug combination, the severity and course of the symptoms being treated, the patient's disposition to the condition being treated and the judgment of the treating physician. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art.

EXAMPLES

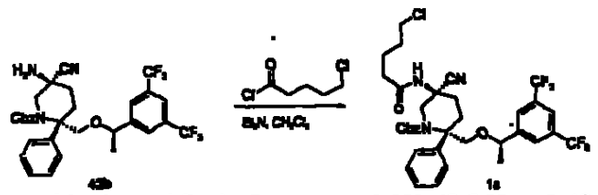
The invention disclosed herein is exemplified by the following preparations and examples, which should not be construed to limit the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures may be apparent to those skilled in the art.

PREPARATIVE EXAMPLE 1



Step 1:

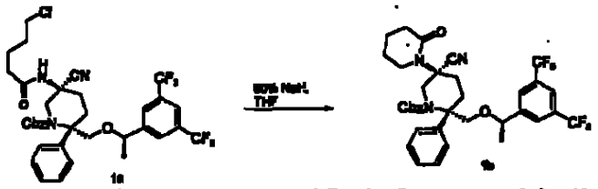
66



In a 25 mL round-bottomed flask, **Compound 42b** (0.253 g, 0.42 mmol, 1.0 equiv) was taken up in 5 mL of CH_2Cl_2, and the resulting reaction mixture was cooled to 0°C in an ice bath. Et_3N (0.088 mL, 0.63 mmol, 1.5 equiv) followed by 4-chlorobutyryl chloride (0.065 mL, 0.5 mmol, 1.2 equiv) was then added to the reaction mixture, which was subsequently slowly warmed to room temperature and was stirred for 14 hrs. The progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane) and MS. Upon completion, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2, quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$, followed by brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude **Compound 1a** (0.3 g), which was used in the next step without further purification.

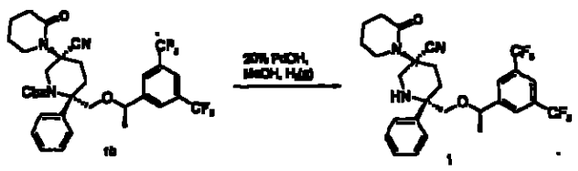
Electrospray MS [M+1] 724.4.

Step 2:



In a flame-dried 25 mL round-bottomed flask, **Compound 1a** (0.3 g, 0.4 mmol, 1.0 equiv) was taken up in dry THF. To this reaction mixture, 60% NaH (0.025 g, 0.62 mmol, 1.5 equiv) was added, and reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. The progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane) and MS. Upon completion, the reaction mixture was diluted with EtOAc and quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give **Compound 1b** (0.25 g), which was used in the next step without further purification.

Step 3:

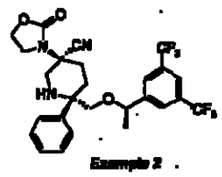


Compound 1b (0.25 g, 0.37 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry MeOH (2.0 mL) and was treated with 20% $Pd(OH)_2$ (60% wt.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was hydrogenated at atmospheric pressure and was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane). The reaction was completed in 45 min, and the reaction mixture was then filtered through CELITE (diatomaceous earth), washed with EtOAc, and concentrated to give a crude product. Purification was carried out using preparative plate chromatography (60/40 EtOAc/hexane) to give Compound 1 (0.10 g, 49%).

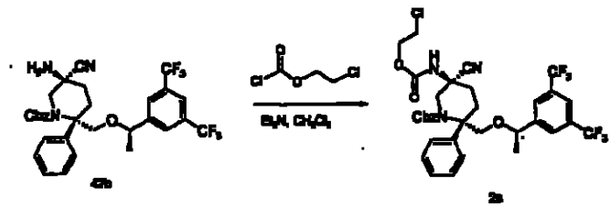
Electrospray MS [M+1] 554.3.

HRMS (FAB) calculated for $C_{28}H_{29}F_6N_3O_2$ (M+1) 554.2242, found 554.2249.

PREPARATIVE EXAMPLE 2



Step 1:



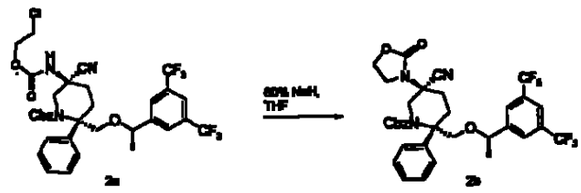
In a 25 ml round-bottomed flask, Compound 42b (0.3264 g, 0.44 mmol, 1.0 equiv) was taken up in 5 mL of THF, and the reaction mixture was cooled to 0°C in an ice bath. Et_3N (0.073 mL, 0.44 mmol, 1.2 equiv) followed

68

by 2-chloroethyl chloroformate (0.054 mL, 0.44 mmol, 1.2 equiv) was then added to the reaction mixture, which was slowly warmed to room temperature and stirred for 14 hrs. The progress of the reaction was monitored by TLC (40:60 EtOAc/hexane) and MS. The reaction did not go to completion, and hence was diluted with EtOAc and quenched with saturated $NaHCO_3$ followed by brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give (0.3 g) crude product, which was subjected to BIOTAGE chromatography (40:60 EtOAc/hexane) to give Compound 2a (0.125 g).

Electrospray MS [M+1] 712.4.

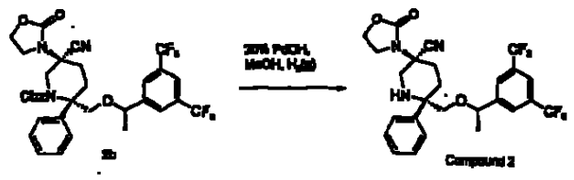
Step 2:



In a flame-dried 25 ml round-bottomed flask, Compound 2a (0.125 g, 0.175 mmol, 1.0 equiv) was taken up in dry THF. To this reaction mixture, 60% NaH (0.10 g, 0.26 mmol, 1.5 equiv) was added and reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (40:60 EtOAc/hexane) and MS. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc and quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give Compound 2b (0.11 g), which was used in the next step without further purification.

Electrospray MS [M+1] 676.2.

Step 3:



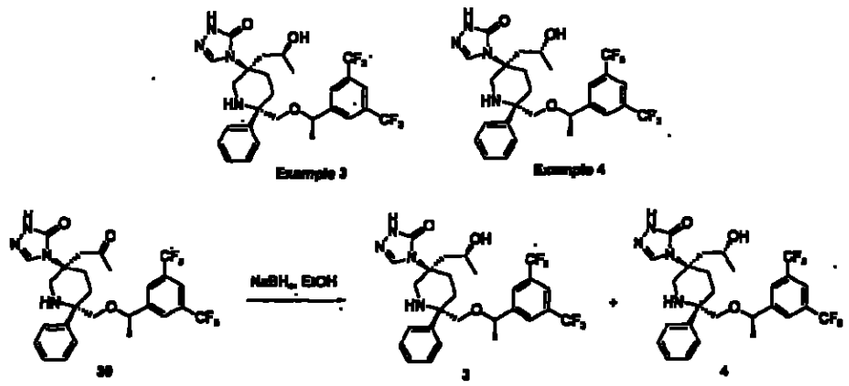
69

Compound 2b (0.11 g, 0.16 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry MeOH (2.0 mL) and was treated with 20% $Pd(OH)_2$ (60% wt.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was hydrogenated at atmospheric pressure and the progress of the reaction was monitored by TLC (40:60 EtOAc/hexane). The reaction was completed in 45 min, filtered through CELITE, washed with EtOAc, and concentrated to give a crude product. The crude product was purified using preparative plate chromatography (45/55 EtOAc/ hexane) to give **Compound 2** (0.04 g, 45%).

Electrospray MS [M+1] 542.3.

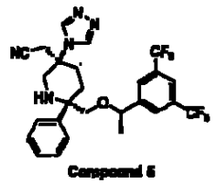
HRMS (FAB) calculated for $C_{28}H_{26}F_8N_3O_3$ (M+1) 542.1897, found 542.1878.

PREPARATIVE Example 3 and Example 4



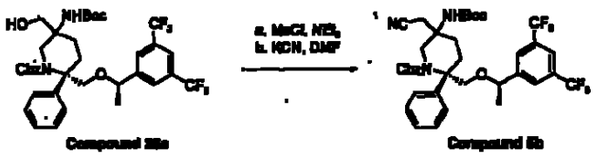
$NaBH_4$ (60 mg, 1.53 mmol, 8 equiv.) was added in portions to a solution of **Compound 30** (109 mg, ~0.19 mmol, 1 equiv.) in absolute ethanol (2 mL) at 0°C. After stirring at 0°C for 30 minutes, TLC ($MeOH/CH_2Cl_2$ =10%) analysis of the reaction mixture showed only product. The product was purified by BIOTAGE chromatography (2-10% MeOH in CH_2Cl_2), to provide a pure mixture of two diastereomers. The two diastereomers were separated using Chiral HPLC (ChiralCel OD, IPA/Hexane=10%) to give **Example 3**, MS $[M+1]^+$ 573.1; and **Example 4**, MS $[M+1]^+$ 573.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 5



Compound 6

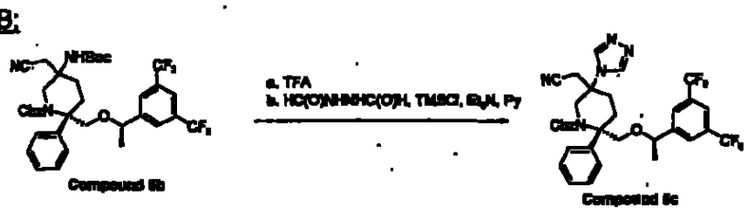
Step A:



Compound 26a Compound 5b

MsCl (0.102 mL, 1.32 mmol) was added to a solution of **Compound 26a** (0.375 g, 0.528 mmol) and Et_3N (0.368 mL, 2.64 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at 0°C. The reaction mixture was quenched with water (15.0 mL) after 30 minutes and then diluted with CH_2Cl_2 (50 mL). The resulting aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude mesylate was taken up in DMF (3.0 mL) and treated with KCN (0.344 g, 5.28 mmol). The resulting mixture was heated at 100°C for 12 hours before it was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with water (3 x 15 mL). The organic layer was then washed with brine (25 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified by BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 7/1) to give **Compound 5b** (0.14 g, 37% for 2 steps).

Step B:

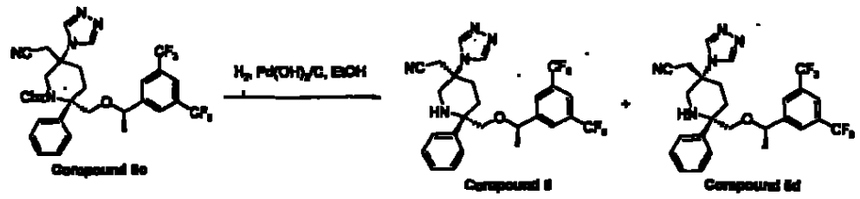


Compound 5b Compound 6c

A solution of **Compound 5b** (0.14 g, 0.195 mmol) in TFA (2.5 mL) was stirred at room temperature for 20 minutes before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up in EtOAc (50 mL) and

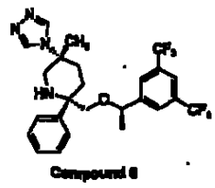
washed with a NaOH solution (4.0 N, 15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (15 mL), and then dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was passed through a short pad of silica gel with EtOAc/MeOH (v/v = 10/1) as eluent, to provide an amine (90 mg) after solvent removal. The amine was taken up in pyridine (1.0 mL) and treated with HC(O)NHNHC(O)H (38.3 mg, 0.435 mmol), TMSCl (0.276 mL, 2.175 mmol) and Et_3N (0.152 mL, 1.088 mmol) at room temperature in a sealed tube. The reaction mixture was then heated at 100°C for 2.5 hours before it was cooled down to room temperature. The mixture was then diluted with EtOAc (40 mL) and washed with HCl (10 mL, 2.0 N). The resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (25 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) to give **Compound 5c** (40 mg, 31% for 2 steps).

Step C:



Compound 5c (40 mg, 0.0595 mmol) in EtOH (2.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (8 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure, and the crude product was purified using preparative TLC (EtOAc/MeOH, v/v = 40/1) to give **Compound 5** (18 mg, 56%, Electrospray MS $[M+1]^+$ 538.1.) and **Compound 5d** (6 mg, 19%, Electrospray MS $[M+1]^+$ 538.1.).

PREPARATIVE EXAMPLE 6



Compound 6

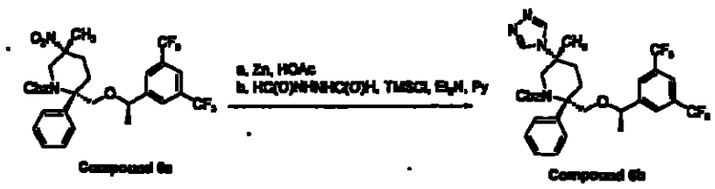
Step A:



Compound 23d Compound 6a

MsCl (75 mL, 0.969 mmol) was added to a solution of **Compound 23d** (0.248 g, 0.388 mmol) and Et_3N (0.27 mL, 1.94 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) at room temperature. The reaction was quenched with water (10.0 mL) after 30 minutes and diluted with CH_2Cl_2 (30 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude mesylate was taken up in anhydrous DMSO (3.0 mL) and treated with $NaBH_4$ (59.0 mg, 1.552 mmol). The reaction mixture was heated at 85°C for 48 hours before it was cooled down to room temperature. The mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and washed with aqueous HCl (10 mL, 1.0 M). The resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (3 x 15 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 5/1) to give **Compound 6a** (0.11 g, 45% for 2 steps).

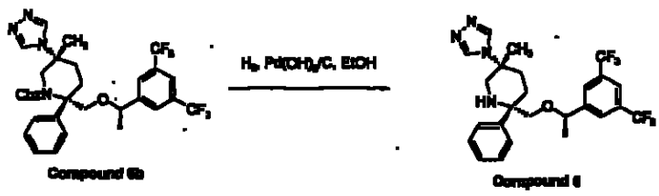
Step B:



Compound 6a Compound 6b

A mixture of **Compound 6a** (0.11 g, 0.176 mmol) and Zn dust (0.114 g, 1.76 mmol) in HOAc (1.5 mL) was heated at 60°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled down and filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in EtOAc (25 mL) and washed with a NaOH solution (4.0 N, 10 mL). The resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude amine (67.1 mg, 0.113 mmol) was taken up in pyridine (1.0 mL) and treated with HC(O)NHNHC(O)H (29.8 mg, 0.339 mmol), TMSCl (0.214 mL, 1.69 mmol) and Et_3N (0.118 mL, 0.847 mmol) at room temperature in a sealed tube. The mixture was then heated at 100°C for 2.5 hours before it was cooled down to room temperature. The mixture was then diluted with EtOAc (40 mL) and washed with HCl (10 mL, 2.0 N). The resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH, v/v = 20/1) to give **Compound 6b** (37 mg, 33% for 2 steps).

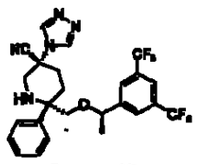
Step C:



Compound 6b Compound 6

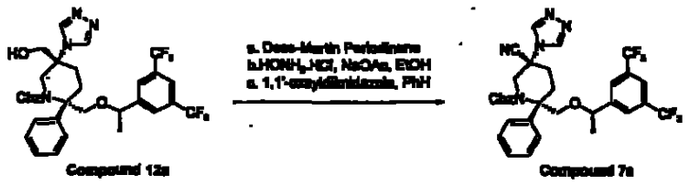
Compound 6b (50.5 mg, 0.0565 mmol) in EtOH (2.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (7.3 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using preparative TLC (EtOAc/MeOH/Et_3N, v/v/v = 40/1/0.1) to give **Compound 6** (20 mg, 69%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 513.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 7



Compound 7

Step A:

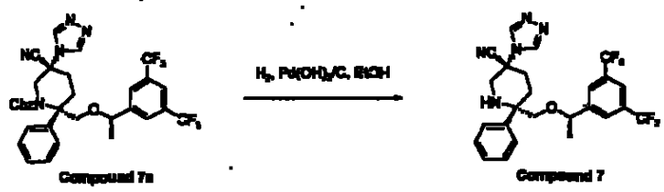


Compound 12a Compound 7a

Dess-Martin Periodinane (0.114 g, 0.268 mmol) was added to a mixture of **Compound 12a** (70.5 mg, 0.107 mmol) and $NaHCO_3$ (0.112 g, 1.34 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) at room temperature. The reaction was stirred for 1 hour before it was diluted with the addition of EtOAc (30 mL) and water (10 mL). The organic phase was washed with saturated $Na_2S_2O_3$ solution (3 x 10 mL). The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with a NaOH solution (10 mL, 1.0 N), water (10 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude aldehyde (70.5 mg, 0.107 mmol) was dissolved in EtOH (3.0 mL) and treated with $HONH_2$-HCl (74.4 mg, 1.07 mmol) and NaOAc (43.9 mg, 0.535 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 12 hours before it was diluted with EtOAc (20 mL) and

washed with aqueous $NaHCO_3$ (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude oxime was obtained (83 mg, 0.093 mmol) which was taken up in benzene (2.0 mL) and treated with 1,1'-oxalyldiimidazole (35.4 mg, 0.186 mmol). The reaction mixture was heated at 80°C for 3 hours before it was cooled down to room temperature and diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous HCl (0.5 N, 5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (EtOAc) to give **Compound 7a** (39 mg, 55% for 3 steps).

Step B:

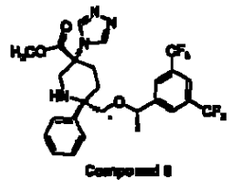


Compound 7a Compound 7

Compound 7a (39 mg, 0.059 mmol) in EtOH (2.5 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (7.8 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using preparative TLC (EtOAc/Et_3N, v/v = 100/0.1) to give **Compound 7** (12.2 mg, 40%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 524.3.

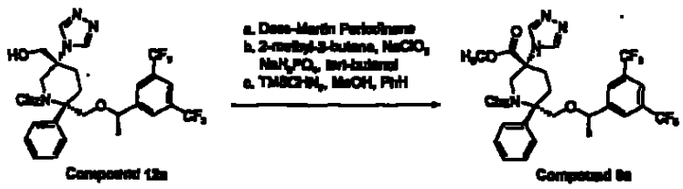
PREPARATIVE EXAMPLE 8

76



Compound 8

Step A:



Compound 12a Compound 8a

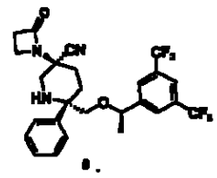
Dess-Martin Periodinane (0.325 g, 0.767 mmol) was added to a mixture of Compound 12a (0.202 g, 0.306 mmol) and $NaHCO_3$ (0.322 g, 3.83 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at room temperature. The reaction was stirred for 1 hour before it was diluted with EtOAc (50 mL) and water (10 mL). The organic phase was washed with saturated $Na_2S_2O_3$ solution (3 x 15 mL). The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with NaOH solution (15 mL, 1.0 N), water (10 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude aldehyde (0.202 g) was taken up in *tert*-butanol (4.0 mL) and water (1.0 mL) and treated with $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (84.4 mg, 0.612 mmol), $NaClO_2$ (96.8 mg, 1.07 mmol) and 2-methyl-2-butene (0.227 mL, 2.14 mmol) successively. The reaction mixture was stirred for 2 hours and then diluted with EtOAc (30 mL) and washed with aqueous NH_4Cl. The resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude acid was dissolved in benzene (4.0 mL) and MeOH (1.0 mL). The resulting solution was treated with $TMSCHN_2$ (0.306 mL, 0.612 mmol) at room temperature and stirred for 20 minutes. Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 5/1 to 1/3) to give Compound 8a (62 mg, 29% for 3 steps).

Step B:

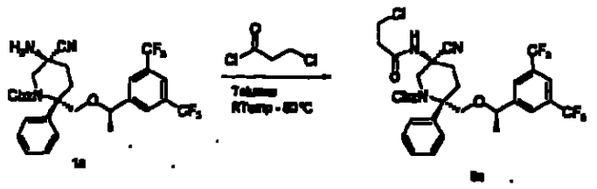


Compound 8a (62 mg, 0.090 mmol) in EtOH (3.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (12.4 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH, v/v = 6/1) to give **Compound 8** (42 mg, 84%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 557.3.

PREPARATIVE EXAMPLE 9



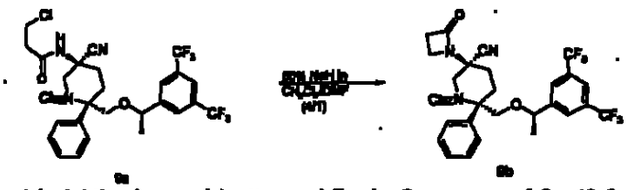
Step 1:



In a 25 ml round-bottomed flask, **Compound 42b** (0.21 g, 0.35 mmol, 1.0 equiv) was taken up in 2 mL of toluene. 3-chloropropionyl chloride (0.037 mL, 0.38 mmol, 1.1 equiv) was then added to the reaction mixture, which was stirred at room temperature for five hrs. The progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane) and MS, which showed some starting material was still present. The reaction mixture was thus heated to

80°C. Upon completion of the reaction after a further hour of heating, the mixture was concentrated to give crude product Compound 9a (0.2 g), which was used in the next step without further purification.

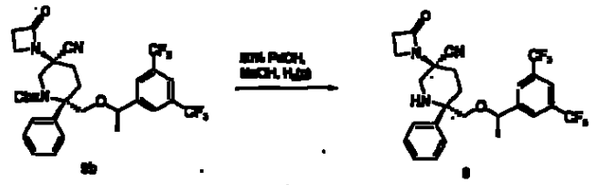
Step 2:



In a flame-dried 25 ml round-bottomed flask, Compound 9a (0.2 g, 0.287 mmol, 1.0 equiv) was taken up in a 0.5 M solution of dry CH_2Cl_2/DMF (4/1) ratio (4.59 mL/1.15 mL). To this mixture a 0.5 M solution of 60% NaH (0.012 g, 0.316 mmol, 1.1 equiv) in dry CH_2Cl_2/DMF (4/1 ratio; 5.06 mL/1.26 mL) was very slowly added using a syringe pump over a period of 3.5 hrs and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (40:60 EtOAc/hexane) and MS. The reaction went to 60% completion, and was then diluted with CH_2Cl_2 and quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude product (0.18 g), which was purified using BIOTAGE chromatography (30/70 EtOAc/ hexane) to give Compound 9b (0.125 g).

Electrospray MS [M+1] 660.2.

Step 3:



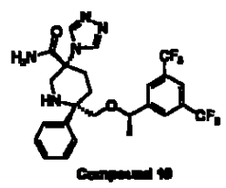
Compound 9b (0.125 g, 0.189 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry MeOH (1.0 mL) and was treated with 20% $Pd(OH)_2$ (60% wt.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was hydrogenated at atmospheric

pressure and the progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane). The reaction was completed in 20 min, and the reaction mixture was filtered through CELITE, washed using EtOAc, and concentrated to give crude product. Purification was carried out using prep plate chromatography (45/55 EtOAc/ hexane) to give Compound 9 (0.071g, 71%).

Electrospray MS [M+1] 526.3.

HRMS (FAB) calculated for $C_{25}H_{26}F_6N_3O_2$ (M+1) 526.1932, found 526.1929.

PREPARATIVE EXAMPLE 10



Compound 10

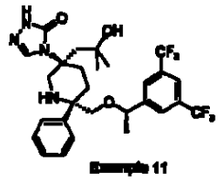
Step A:



Compound 8 — NH_3, MeOH → Compound 10

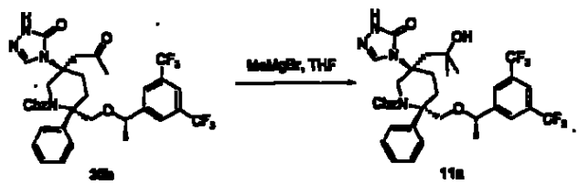
A solution of Compound 8 (35 mg, 0.063 mmol) in ammonia methanol solution (3.0 mL, 7.0 M) in a Parr bomb was heated at 80°C for 5 days. The system was cooled to room temperature and solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified using BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) to give Compound 10 (26.8 mg, 79%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 542.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 11



Example 11

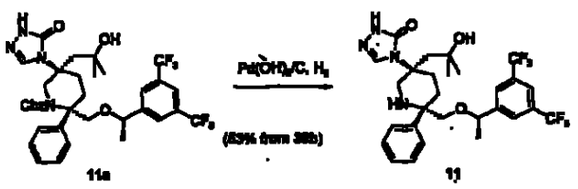
Step 1:



30b 11a

A solution of methylmagnesium bromide in tert-butylether (0.42 mL, 1.0M, 0.42 mmol, 6.2 equiv.) was syringed into a solution of **Compound 30b** (48 mg, 0.068 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (1 mL) at 0°C. The reaction mixture was then warmed up to room temperature. After TLC (EtOAc eluent) showed that the reaction was complete, the reaction mixture was diluted with ether and washed with saturated aqueous NH_4Cl solution. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give crude product, **Compound 11a**, which was used in the next step without purification.

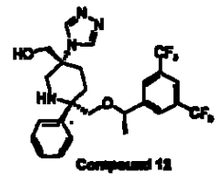
Step 2:



11a (85% from 30b) 11

Using the same procedure as that of **Example 31**, Step 6, the crude **Compound 11a** was hydrogenated to give pure **Example 30b** (yield 52.6% from **Compound 11**). MS $[M+1]^+$ 587.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 12



Compound 12

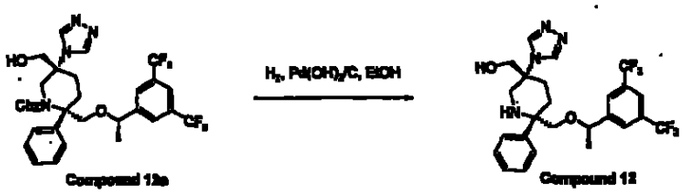
Step A:



Compound 23d — CHO(NH)NHCHO, TMSCl, Et3N, Py → Compound 12a

HC(O)NHNHC(O)H (0.28 g, 3.18 mmol), TMSCl (2.0 mL, 15.9 mmol) and Et_3N (1.1 mL, 7.95 mmol) were added successively to a solution of **Compound 23d** (0.847 g, 1.06 mmol) in pyridine (5.0 mL) at room temperature in a sealed tube. The mixture was then heated at 100°C for 2.5 hours before it was cooled down to room temperature. The mixture was then diluted with EtOAc (100 mL) and washed with HCl (35 mL, 2.0 N). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 25 mL), and the combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (25 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH, v/v = 5/1) to give **Compound 12a** (0.48 g, 68%).

Step b:



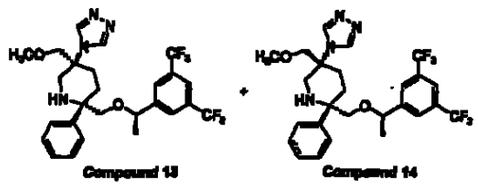
Compound 12a — H_2, $Pd(OH)_2/C$, EtOH → Compound 12

84

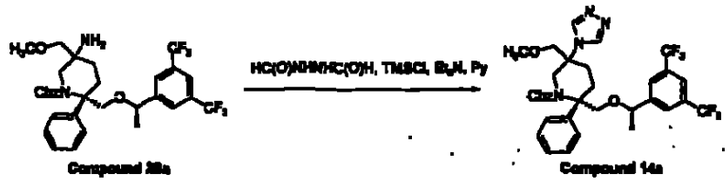
82

Compound 12a (32.6 mg, 0.049 mmol) in EtOH (2.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (6.5 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction mixture was then filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH eluent, v/v = 6/1) to give **Compound 12** (17.2 mg, 66%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 529.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 13 and 14

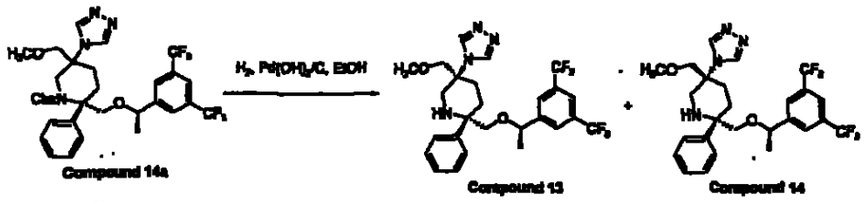


Step A:



HC(O)NHNHC(O)H (67.1 mg, 0.762 mmol), TMSCl (0.484 mL, 3.81 mmol) and Et_3N (0.266 mL, 1.905 mmol) were added successively to a solution of **Compound 26a** (0.155 g, 0.254 mmol) in pyridine (2.0 mL) at room temperature in a sealed tube. The mixture was then heated at 100°C for 2.5 hours before it was cooled down to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc (40 mL) and washed with HCl (15 mL, 2.0 N). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (25 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) eluent to give **Compound 14a** (0.129 g, 75%).

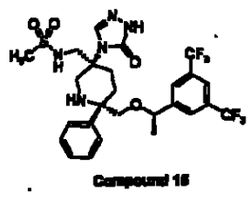
Step B:



Compound 14a Compound 13 Compound 14

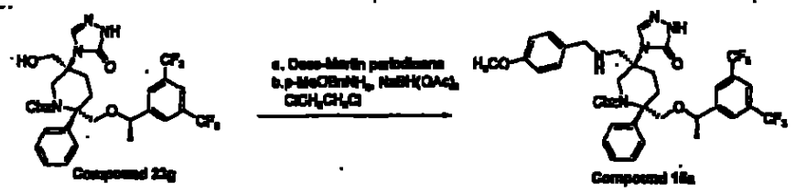
Compound 14a (129 mg, 0.19 mmol) in EtOH (4.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (25.8 mg, 10 wt%) and hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using preparative TLC ($EtOAc/Et_3N$, v/v = 100/0.1) to give **Compound 13** (36 mg, 35%, Electrospray MS $[M+1]^+$ 543.1.) and **Compound 14** (30 mg, 29%, Electrospray MS $[M+1]^+$ 543.1.).

PREPARATIVE EXAMPLE 15



Compound 15

Step A:

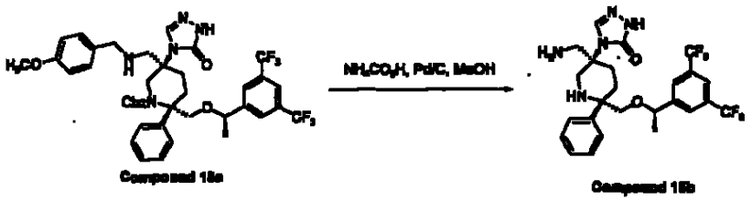


Compound 23g Compound 15a

Dess-Martin Periodinane (57.7 mg, 0.136 mmol) was added to a mixture of **Compound 23g** (46 mg, 0.0678 mmol) and $NaHCO_3$ (57 mg, 0.678 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was

stirred for 1 hour before it was diluted with EtOAc (20 mL) and water (10 mL). The organic phase was washed with saturated $Na_2S_2O_3$ solution (3x10 mL). The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with NaOH solution (10 mL, 1.0 N), water (10 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude aldehyde (46 mg, 0.0679 mmol) was taken up in $ClCH_2CH_2Cl$ (1.0 mL) and treated with 4Å molecular sieves (15 mg) and para-methoxybenzyl amine (26.7 µl, 0.204 mmol), followed with addition of $NaBH(OAc)_3$ (86.4 mg, 0.408 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The system was then diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous $NaHCO_3$ (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 2/3) to give **Compound 15a** (38 mg, 70% for 2 steps).

Step B:

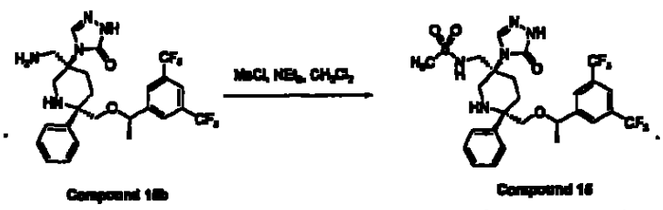


Compound 15a Compound 15b

A mixture of **Compound 15a** (46.6 mg, 0.0584 mmol), Pd/C (46.6 mg, 10 wt%), and NH_4CO_2H (36.8 mg, 0.584 mmol) in MeOH (2.0 mL) was heated at reflux for 5 hours. The mixture was cooled to room temperature and filtered through a short pad of CELITE, and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure to give a crude product, which was taken up with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous $NaHCO_3$ (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was

purified using preparative TLC (MeOH/EtOAc, v/v = 1/10) to give **Compound 15b** (18 mg, 57%).

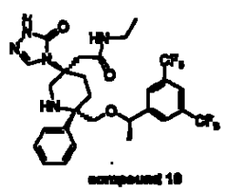
Step C:



Compound 15b Compound 15

MsCl (2.5 μL, 0.0324 mmol) was added to a solution of **Compound 15b** (8.8 mg, 0.0162 mmol) and Et_3N (5.4 μL, 0.0388 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0°C. The reaction was quenched with water (5.0 mL) in 30 minutes and diluted with EtOAc (15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 1/5) to give **Compound 15** (7.2 mg, 72%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 622.3.

PREPARATIVE EXAMPLE 16



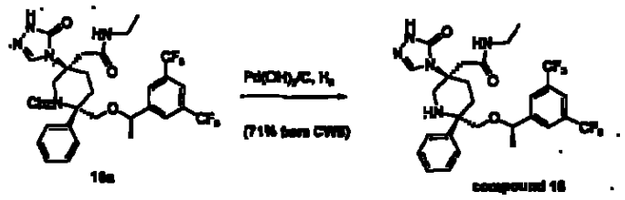
compound 16

Step 1:



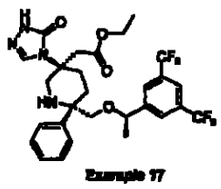
Using the same procedure as that of Example 30, Step 1, Compound 16a was prepared using ethylamine in the place of *N,N*-dimethylamine hydrochloride salt, and without using diisopropyl ethyl amine. The crude product was used in the next step without purification.

Step 2:



Using the same procedure as that of Example 31, Step 6, the crude Compound 16a was hydrogenated to give pure Example 16 (yield 70.5% from Compound 16). MS $[M+1]^+$ 600.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 17



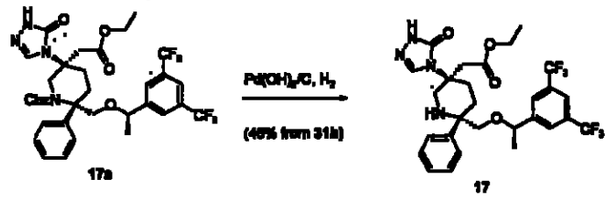
Step 1:



A solution of Compound 31h (46.3 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous dichloromethane (1 mL) was cooled to 0°C. To this solution was added sequentially DMAP (8 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv.), and ethanol (36

μL). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature, and then concentrated to dryness. The residue was taken up into EtOAc and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give the crude product, Compound 17a, which was used in the next step without purification.

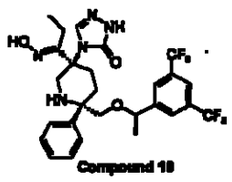
Step 2:



17a 17

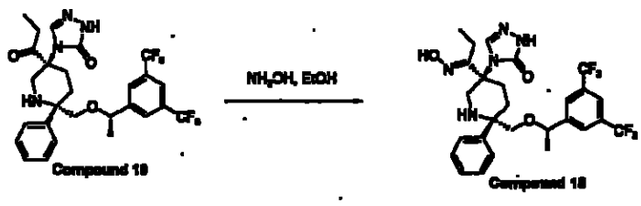
Using the same procedure as that of Example 31, Step 6, the crude Compound 17a was hydrogenated to give pure 17 (yield 46% from Compound 31h). MS $[M+1]^+$ 601.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 18



Compound 18

Step A:

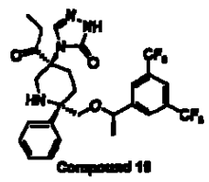


Compound 19 Compound 18

Compound 19 (10 mg, 0.0175 mmol) in EtOH (1.5 mL) was treated with $HONH_2$•HCl (12.2 mg, 0.175 mmol) and NaOAc (7.2 mg; 0.0876 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then stirred at 60°C for 12

hours. The mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified by preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 2/3) to give Compound 18 (10 mg, 98%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 586.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 19



Compound 19

Step A:



Compound 23h

Compound 19a

Dess-Martin Periodinane (0.252 g, 0.595 mmol) was added to a mixture of Compound 23h (0.202 g, 0.297 mmol) and $NaHCO_3$ (0.25 g, 2.97 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour before it was diluted with EtOAc (50 mL) and water (10 mL). The organic phase was washed with a saturated $Na_2S_2O_3$ solution (3x15 mL). The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with NaOH solution (15 mL, 1.0 N), water (10 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude aldehyde (0.202 g) was taken up in anhydrous THF (4.0 mL) and was treated with CH_3MgBr (1.19 mL, 1.19 mmol, 1.0 M in THF) at -78°C. The reaction temperature was slowly increased to room temperature and the reaction was quenched in 2 hours by the slow addition of saturated

aqueous NH_4Cl solution (10 mL). The reaction mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and neutralized with 0.5 N HCl until the aqueous phase was slightly acidic. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude secondary alcohol (0.21 g) was taken up in CH_2Cl_2 (5.0 mL) and treated with Dess-Martin Periodinane (0.379 g, 0.894 mmol) and $NaHCO_3$ (0.375 g, 4.47 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour before it was diluted with EtOAc (50 mL) and water (10 mL). The organic phase was washed with saturated $Na_2S_2O_3$ solution (3x15 mL). The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with aqueous NaOH solution (15 mL, 1.0 N), water (10 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude produce was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/1) to give **Compound 19a** (90 mg, 43% for 3 steps).

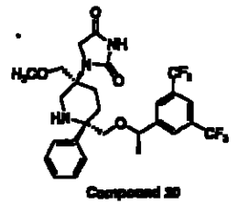
Step B:



Compound 19a Compound 19

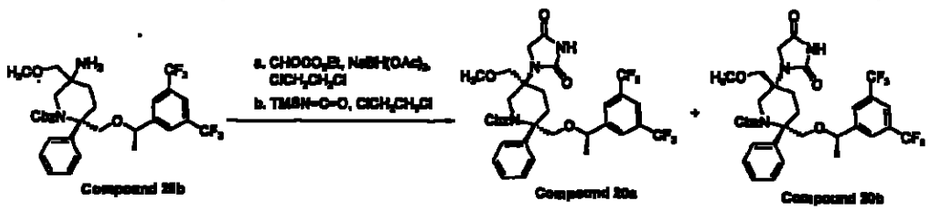
Compound 19a (57.4 mg, 0.0816 mmol) in EtOH (3.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (11.5 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 2/3) to give **Compound 19** (41 mg, 88%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 571.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 20



Compound 20

Step A:

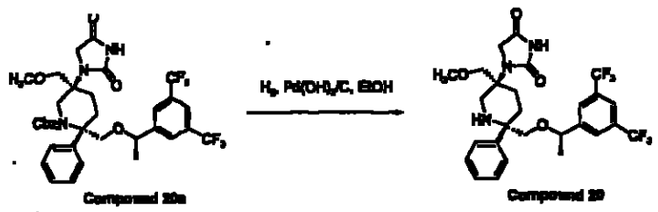


Compound 26b Compound 20a Compound 20b

NaBH(OAc)$_3$ (81.4 mg, 0.384 mmol) was added at room temperature to a solution of **Compound 26b** (79.9 mg, 0.128 mmol), $CHOCO_2Et$ (37.8 µl, 0.192 mmol, 45-50% in toluene), and 4 Å molecular sieves (30 mg) in $ClCH_2CH_2Cl$ (1.0 mL). The reaction mixture was stirred for 12 hours before it was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous $NaHCO_3$ (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product (91 mg, 0.128 mmol) was taken up in $ClCH_2CH_2Cl$ (0.5 mL) and treated with TMSN=C=O (2.5 mL). The reaction mixture was heated at 70°C for 72 hours before the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/1) to give a mixture of **Compound 20a and 20b**, which was further purified by OD chiral HPLC to give pure **Compound 20a** (30 mg, 33%) and **Compound 20b** (25 mg, 28%).

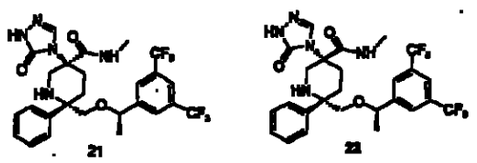
Step B:

91



Compound 20a (23 mg, 0.0325 mmol) in EtOH (2.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (4.6 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/3 to 1/9) to give **Compound 20** (14.3 mg, 77%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 574.3

PREPARATIVE EXAMPLE 21 and 22





Compound 21a (1.0 g, 1.4 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (16 mL) and the solution was cooled to 0°C. Diisopropylamine (0.54 g, 4.2 mmol, 3.0 equiv.) was added to the reaction mixture, followed by PYBOP (0.88 g, 1.7 mmol, 1.2 equiv.), and the reaction mixture was stirred at 0°C for 5 min., then warmed to room temperature. After 20 min., excess methyl amine (7.0 mL, 14 mmol, 10.0 equiv.) was added as a 2.0M solution in THF. The flask became slightly warm, and was stirred at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (95/5 EtOAc/MeOH eluent). Upon completion of the reaction, the reaction mixture

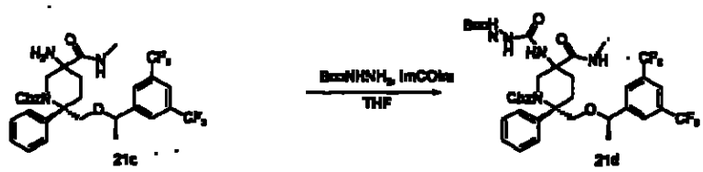
92

was diluted with H_2O and EtOAc, the organic and aqueous layers were separated, and the organic layer was washed with brine, dried with Na_2SO_4, and concentrated to give a crude product (1.9 g) as white solid. Purification was carried out using BIOTAGE chromatography (1:1 to 2:1 EtOAc/hexane) to give **Compound 21b** as a white solid (0.72 g, 72%).
Electrospray MS [M+1] 738.2.



21b 21c

Compound 21c (0.7 g, 0.95 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) under a N_2 atmosphere. To the reaction was added excess TFA (2.0 g, 19.4 mmol, 20.0 equiv.), and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (1/1 EtOAc/MeOH eluent), which indicated that some starting material was still present. Accordingly, 10.0 equiv. of TFA was added and the reaction mixture was allowed to stir for 3 h. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to 0°C, quenched with saturated $NaHCO_3$, and diluted with EtOAc. The organic and aqueous layers were separated, and the organic layer was washed with brine, dried with Na_2SO_4, and concentrated to give **Compound 21d** (0.6 g, 99%) as a white foam.

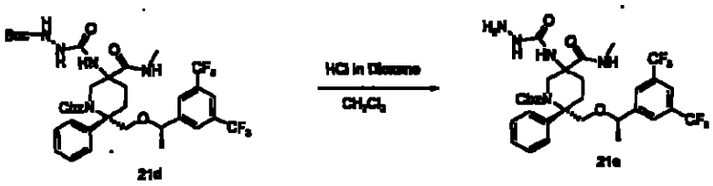


21c 21d

Compound 21c (0.24 g, 0.38 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 5 mL of anhydrous THF under a nitrogen atmosphere. The solution was cooled to 0°C. In a separate round-bottomed flask was combined carbonyldiimidazole (0.15 g, 0.90 mmol, 2.4 equiv) and *tert*-butyl carbazate (0.1 g, 0.76 mmol, 2.0 equiv) in anhydrous THF (2 mL). The solution was allowed to stir for 30 min

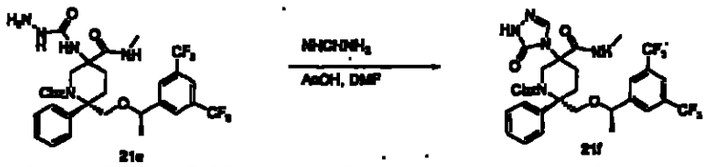
93

and added via cannula to the solution of **Compound 21c** over 1 min. The cannula was rinsed with anhydrous THF (1 x 0.8 mL). The reaction mixture was heated to reflux until the starting material was consumed. The reaction mixture was then cooled to room temperature and concentrated under vacuum to afford a colorless foam. The crude mixture was purified using BIOTAGE chromatography (2%-5% MeOH/CH_2Cl_2) to give **Compound 21d** (0.22 g, 74%) as a white solid.



21d 21e

Compound 21d (0.22 g, 0.28 mmol, 1 equiv) was dissolved in 15 mL of anhydrous CH_2Cl_2 under a nitrogen atmosphere. The solution was cooled to 0°C. HCl (1.4 mL, 5.6 mmol, 20 equiv, 4 M solution in dioxane) was added and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solution was cooled to 0°C and quenched with saturated $NaHCO_3$ (5 mL) solution and diluted with EtOAc. The organic and aqueous layers were separated and the organic layer was washed with brine (10 mL), and dried over Na_2SO_4. The organic layer was filtered and concentrated under vacuum to give a white solid. The crude mixture was purified using BIOTAGE chromatography (5%-8% MeOH/CH_2Cl_2) to give **Compound 21e** (0.15 g, 79%) as a white solid.

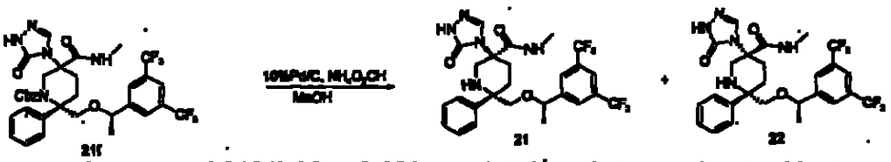


21e 21f

Compound 21e (0.15 g, 0.22 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in anhydrous DMF (1 mL). Foramidine acetate (0.126g, 1.2 mmol, 5.5 equiv.) followed by acetic acid (0.69 mL, 1.2 mmol, 5.5 equiv.) was added, and the

reaction mixture was heated to 80°C for 30 min. Residual starting material was found by TLC analysis, and accordingly the reaction mixture was refluxed for an additional 6 h. The progress of the reaction was monitored by TLC (9/1 CH_2Cl_2/MeOH eluent). Upon completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with H_2O, and diluted with EtOAc. The organic and aqueous layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried with Na_2SO_4, and concentrated to give a crude product (0.131 g) as white foam. Purification was carried out using BIOTAGE chromatography (gradient of 100% CH_2Cl_2 to (95:5) MeOH) to give **Compound 21f** as a white solid (0.11g, 72%).

Electrospray MS [M+1] 706.4.

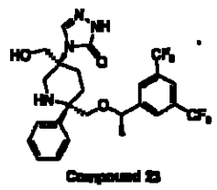


21f 21 22

Compound 21f (0.02 g, 0.028 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry MeOH (1.0 mL) and was treated with 10% Pd/C (40% wt.) followed by ammonium formate (0.09 g, 0.14 mmol, 5.0 equiv.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was heated to reflux and was monitored by TLC (9/1 CH_2Cl_2/MeOH eluent). The reaction was completed in 1 hr. The reaction mixture was filtered through CELITE, washed using EtOAc, and concentrated under vacuum. The resulting residue was taken up in EtOAc, and washed with saturated $NaHCO_3$, followed by brine and H_2O to give a crude product (0.019 g) as solid film. Purification was carried out by BIOTAGE chromatography (gradient of 2% to 6% MeOH/CH_2Cl_2). The desired product was converted to the HCl salt to give a mixture of **Compounds 21 and 22** (0.014 g) as a white solid.

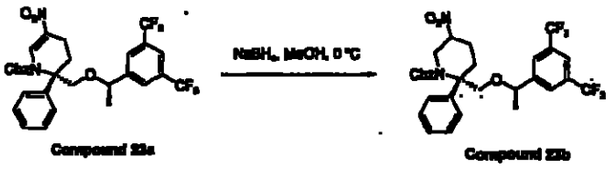
HRMS (FAB) calculated for $C_{28}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1)572.2098, found 572.2103.

PREPARATIVE EXAMPLE 23



Compound 23

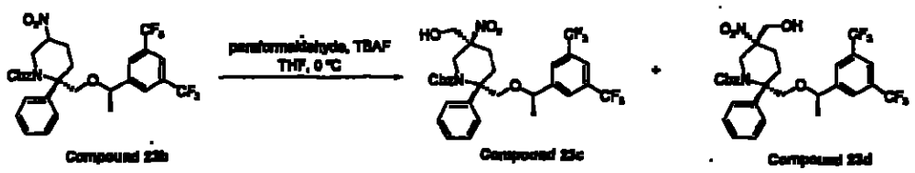
Step A:



Compound 23a Compound 23b

$NaBH_4$ (2.42 g, 64.1 mmol) was added in 4 portions to a solution of **Compound 23a** in MeOH (160 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 4 hours and the reaction temperature was slowly increased to rt. The reaction was quenched by the slow addition of saturated aqueous NH_4Cl solution (50 mL). The reaction mixture was then diluted with EtOAc (400 mL) and neutralized with 0.5 N HCl until the aqueous phase was slightly acidic. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL), brine (100 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was passed through a short pad of silica gel (hexane/EtOAc, v/v = 7/1). Solvent was removed under reduced pressure to give **Compound 23b**, 17.4 g (89%) as a light yellow syrup.

Step B:



Compound 23b Compound 23c Compound 23d

96

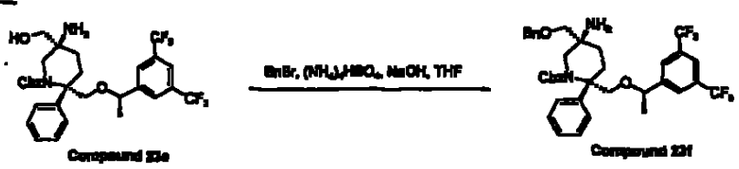
TBAF (2.23 mL, 2.23 mmol, 1.0 M in THF) was added dropwise to a mixture of **Compound 23b** (9.1 g, 14.89 mmol) and paraformaldehyde (3.85 g) in THF (100 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 8 hours before it was quenched with addition of saturated aqueous NH_4Cl solution (50 mL). The reaction mixture was then diluted with EtOAc (250 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (100 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE (CH_2Cl_2/EtOAc, v/v = 100/0.5) to give **Compound 23c** (6.0 g, 63%) and **23d** (2.34 g, 24%).

Step C:



A mixture of **Compound 23c** (7.54 g, 11.76 mmol) and Zn dust (7.68 g, 117.6 mmol) in HOAc (120 mL) was heated at 60°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled down and filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (50 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in EtOAc (250 mL) and washed with NaOH solution (50 mL, 4.0 N). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (100 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/3 and EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) to give **Compound 23e** (6.4 g, 89%).

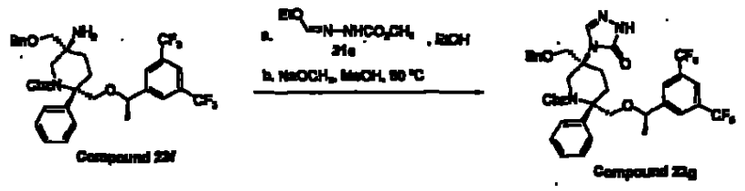
Step D:



97

BnBr (0.668 mL, 5.58 mmol) was added at rt to a vigorously stirring mixture of **Compound 23e** (3.1 g, 5.07 mmol) and Bu_4NHSO_4 (0.334 g, 1.014 mmol) in THF (20 mL) and aqueous NaOH solution (20 mL, 50 wt%). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours before it was diluted with EtOAc (250 mL) and washed with water (100 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (100 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/3 to 1/7) to give **Compound 23f** (2.8 g, 79%).

Step E:



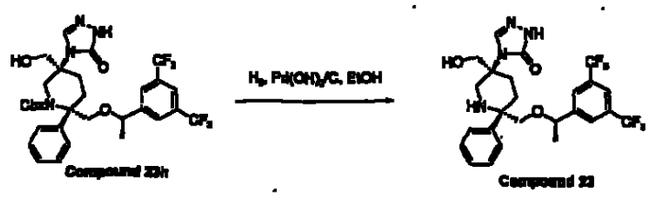
A solution of **Compound 23f** (2.72 g, 3.88 mmol) and reagent 31c (i.e., N-ethoxymethylene-hydrazine carboxylic acid methyl ester) (2.83 g, 19.4 mmol) in EtOH (15 mL) was heated at 60°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with MeOH (15 mL) and then treated with $NaOCH_3$ (7.0 mL, 38.8 mmol, 30% in MeOH). The resulting reaction mixture was heated at 80°C for 4 hours before it was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL) and aqueous NH_4Cl solution (75 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (100 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 2.5/1 to 1/1) to give **Compound 23g** (2.54 g, 85%).

Step F:



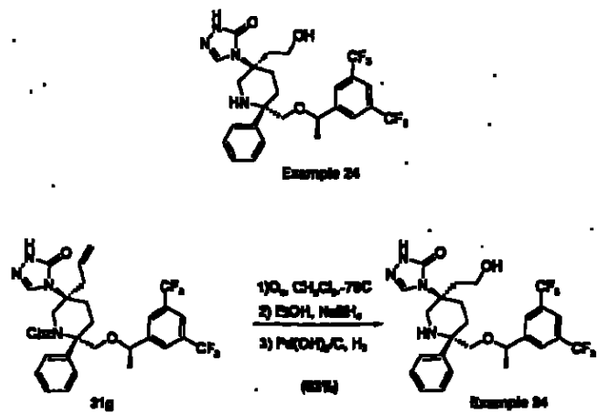
BCl_3 (3.26 mL, 3.26 mmol, 1.0 M in hexane) was added dropwise to a stirring solution of **Compound 23g** (0.502 g, 0.653 mmol) in CH_2Cl_2 (45 mL) at -78°C. The reaction was quenched in 1 hour by the addition of aqueous $NaHCO_3$ solution (50 mL) at -78°C. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and vigorously stirred at room temperature for 2 hours. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (50 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/3 to 1/9) to give **Compound 23h** (0.39 g, 91%).

Step G:



Compound 23h (100 mg, 0.152 mmol) in EtOH (5.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (20 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/7) to give **Compound 23** (68 mg, 82%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 545.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 24

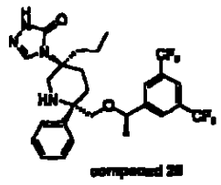


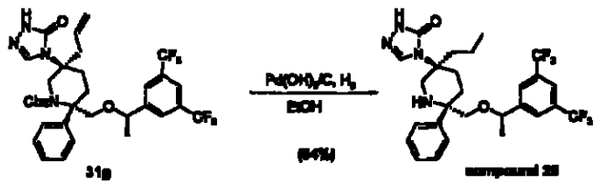
Example 24

31g (83%) Example 24

A solution of Compound 31g (83.3 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous dichloromethane (4 mL) was cooled to -78°C. Then O_3 was bubbled through the solution until the solution turned blue. The solution was then purged with N_2 to remove excess O_3, and the reaction mixture was concentrated to dryness. The resulting residue was then taken up in ethanol (2 mL), and treated with sodium borohydride (46 mg, 1.2 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature until TLC (50% EtOAc/hexanes) showed that the starting material was completely consumed. The reaction mixture was then concentrated to dryness. The residue was dissolved in absolute ethanol (4 mL) and treated with $Pd(OH)_2/C$ (80 mg, 20 wt%, 0.11 mmol, 0.88 equiv.) before hydrogenating with a hydrogen balloon. The reaction mixture was stirred at room temperature until TLC (5% MeOH/CH_2Cl_2) showed that the starting material was completely consumed. The reaction mixture was again concentrated to dryness. The residue was taken up into ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution, and the aqueous and organic layers separated. The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, concentrated to give the crude product, which was purified using Prep-TLC (MeOH/CH_2Cl_2 =5%) to give pure Compound 24 (42 mg, yield 63%). MS $[M+1]^+$ 559.1.

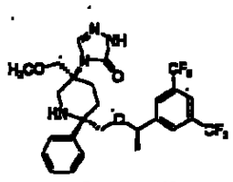
PREPARATIVE EXAMPLE 25



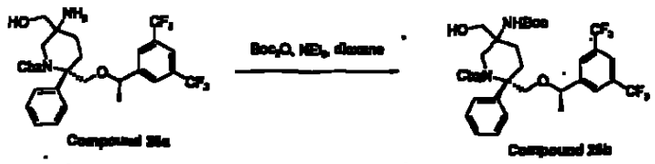


To a solution of **Compound 31g** (83.3 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in absolute ethanol (3 mL) was added $Pd(OH)_2/C$ (20 mg, 20 wt%, 0.028 mmol, 0.88 equiv.) before hydrogenating with a hydrogen balloon. The reaction mixture was stirred at room temperature until TLC (50% EtOAc/hexanes) showed that starting material was completely consumed. The reaction mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up into ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution, and the aqueous and organic layers were separated. The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the crude product, which was purified using Prep-TLC (50% EtOAc/hexanes) to give pure **Compound 25** (15 mg, yield 84%). MS $[M+1]^+$ 557.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 26

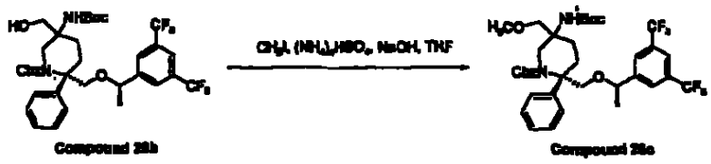


Step A:



Et_3N (0.129 mL, 0.93 mmol) was added to a solution of **Compound 26a** (0.472 g, 0.77 mmol) and Boc_2O (0.168 g, 0.77 mmol) in dioxane (3.0 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred for 8 hours before it was diluted with EtOAc (50 mL). The organic phase was washed with 0.5 N HCl (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/1) to give **Compound 26b** (0.485 g, 85%).

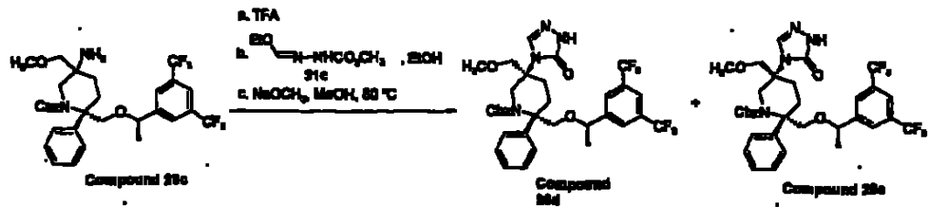
Step B:



CH_3I (0.372 mL, 5.98 mmol) was added at rt to a vigorously stirring mixture of **Compound 26b** (0.425 g, 0.598 mmol) and Bu_4NHSO_4 (40.6 mg, 0.12 mmol) in THF (5.0 mL) and aqueous NaOH solution (5.0 mL, 50 wt%). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours before it was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with water (15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 5/1) to give **Compound 26c** (0.345 g, 80%).

102

Step C:



A solution of **Compound 26c** (0.345 g, 0.476 mmol) in TFA (3.0 mL) was stirred at room temperature for 20 minutes before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up in EtOAc (50 mL) and washed with NaOH solution (4.0 N, 15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude amine (0.29 g, 0.464 mmol) was dissolved in EtOH (3.0 mL) and treated with reagent 31c (0.4.6 g, 2.78 mmol). The resulting solution was heated at 60°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with MeOH (3.0 mL) and then treated with $NaOCH_3$ (0.672 mL, 3.712 mmol, 30% in MeOH). The resulting reaction mixture was heated at 80°C for 4 hours before it was cooled to room temperature. The system was diluted with addition of EtOAc (50 mL) and aqueous NH_4Cl solution (15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/3) to give a mixture of **Compounds 26d** and **26e** (0.275 g, 83% for 3 steps) which were separated with OD chiral HPLC (hexane/isopropanol v/v = 95/5) to give pure **Compounds 26d** and **26e**.

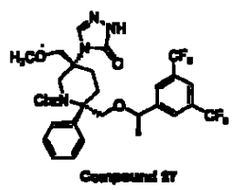
Step D:

103

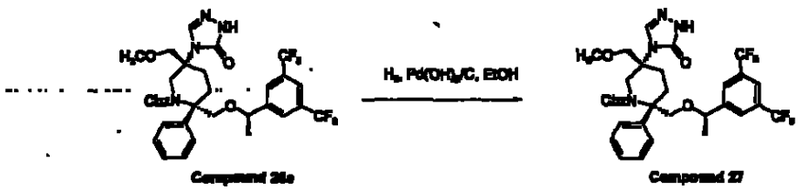


Compound 26d (38 mg, 0.0548 mmol) in EtOH (3.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (7.6 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/4) to give Compound 26 (25 mg, 82%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 559.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 27



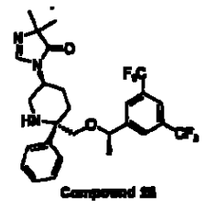
Step A:



Compound 26e (41 mg, 0.0592 mmol) in EtOH (3.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (8.2 mg, 10 wt%) and was hydrogenated using a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). Solvent

was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/4) to give **Compound 27** (26 mg, 79%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 559.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 28



Compound 28

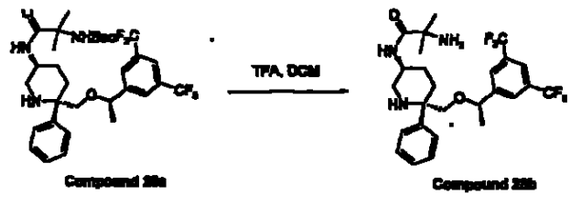
Step A:



Compound 44b Compound 28a

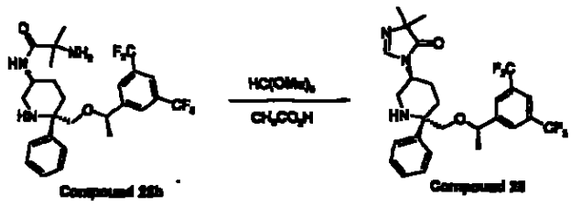
In a 25 mL round-bottomed flask, **Compound 44b** (0.2 g, 0.45 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in DMF (5.0 mL). HATU (0.342 g, 0.90 mmol, 2.0 equiv), EDC (0.172 g, 0.90 mmol, 2.0 equiv), and DIEA (0.118 mL, 0.68 mmol, 1.5 equiv) were added. The reaction mixture was cooled to 0°C and Boc-α-methyl alanine (0.109 g, 0.54 mmol, 1.2 equiv) was added. The reaction mixture was allowed to stir overnight. The reaction mixture was then quenched with saturated $NaHCO_3$ (5 mL), diluted with EtOAc (10 mL), and extracted with EtOAc (2 x 5 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated. The resulting residue was purified by preparative TLC (9/1 hexanes/EtOAc) to give 0.12 g (43%) of **Compound 28a**.

Step B:



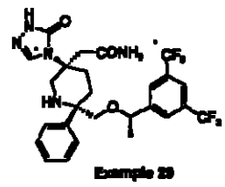
Compound 28b was prepared by a method similar to that the compound 45c, described below, in which a DCM solution of Compound 28a was reacted with TFA to remove the Boc protecting group.

Step C:

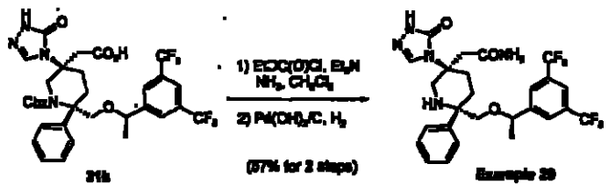


In a 10 mL round-bottomed flask, compound 28b (0.050 g, 0.094 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in toluene (1 mL), and then trimethylorthoformate (0.012 mL, 0.113 mmol, 1.2 equiv) and 1 drop of acetic acid were added. The solution was heated at 60°C. The reaction mixture was allowed to stir for over 48 hours. The reaction mixture was then taken up in EtOAc (5 mL) and washed with saturated $NaHCO_3$ (5 mL). The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated. The crude product was purified by preparative TLC (EtOAc) to yield 0.010 g of Compound 28. HRMS calculated for $C_{27}H_{29}F_6N_3O_2$ (M+H) 542.2242, found 542.2222.

PREPARATIVE EXAMPLE 29



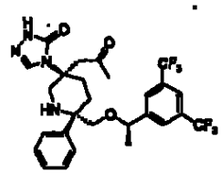
Example 29



31h (57% for 2 steps) Example 29

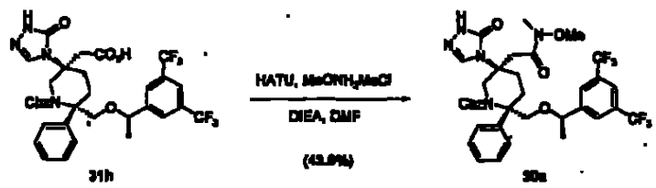
A solution of Compound 31h (39 mg, 0.055 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous dichloromethane (1 mL) was cooled to -20°C. Then triethylamine (10 mL, 0.069 mmol, 1.25 equiv.) and ethyl chloroformate (6.5 mL, 0.066 mmol, 1.2 equiv.) were added. The resulting pale green solution was stirred at -15°C for 30 minutes. Ammonia gas was bubbled through the solution for 20 minutes. TLC (EtOAc) indicated that the reaction was complete. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed sequentially with 1N HCl (1 mL), saturated sodium carbonate aqueous solution, and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was dissolved in absolute ethanol (6 mL), to which was added $Pd(OH)_2/C$ (17 mg, 20 wt%, 0.024 mmol, 0.43 equiv.) before attaching a hydrogen balloon to the reaction flask. The reaction mixture was stirred at room temperature until TLC (5% MeOH/EtOAc) showed that the starting material was completely consumed. The reaction mixture was concentrated to dryness, and the residue was taken up into ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution, and the organic and aqueous layers were separated. The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the crude product, which was purified using Prep-TLC (5% MeOH/EtOAc) to give pure **Example 29** (18 mg, yield 57%). MS $[M+1]^+$ 572.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 30



compound 30

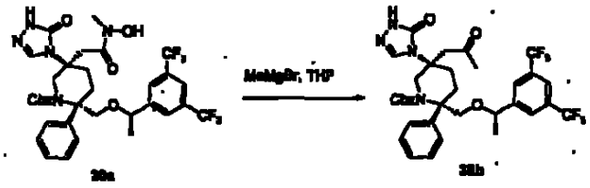
Step 1:



31h 30a

To a solution of **Compound 31h** (450 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (3.5 mL), was added, sequentially, HATU (290.5 mg, 0.764 mmol, 1.2 equiv.), *N,N*-dimethylamine hydrochloride salt (99 mg, 1.01 mmol, 1.6 equiv.) and diisopropyl ethylamine (0.50 µL, 2.87 mmol, 4.5 equiv.). The resulting orange solution was stirred at room temperature until TLC (5% MeOH/EtOAc) showed that starting material was completely consumed. The reaction mixture was poured into dichloromethane (200 mL), washed sequentially with *half-saturated citric acid* aqueous solution, saturated $NaHCO_3$, and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the crude product, which was purified using BIOTAGE chromatography (*EtOAc/Hexane* =3:1) to give **Compound 30a** as a brown solid (208 mg, yield 43.6%).

Step 2:

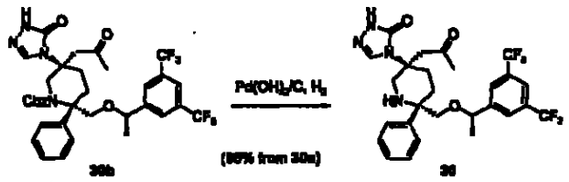


30a 30b

Methylmagnesium bromide (1.65 mL, 1.0 M in t-butylether, 1.65 mmol, 6.0 equiv.) was added dropwise to a solution of **Compound 30a** (206 mg,

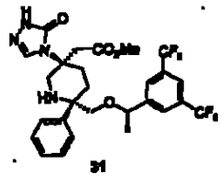
0.275 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (3 mL). TLC (EtOAc) showed that the starting material was totally gone after the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate, quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give the crude product, **Compound 30b**. **Compound 30b** was used in the next step without purification.

Step3:

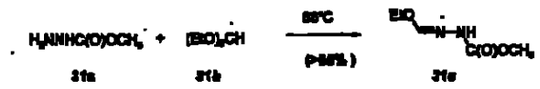


Using the same procedure as that of **Example 31**, Step 6, the crude **Compound 30b** was hydrogenated to give pure **Example 30** (150 mg, yield 95.6% from **Compound 30a**). MS $[M+1]^+$ 571.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 31

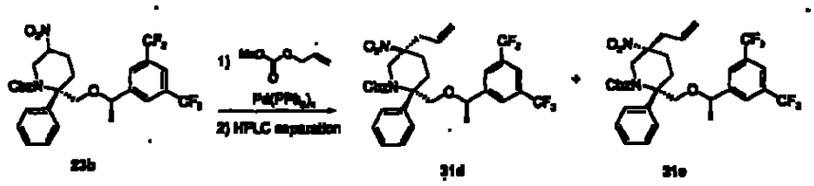


Step 1:



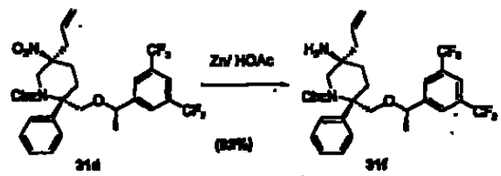
Compound 31b (32 mL) was added to a solution of **Compound 31a** (1.0 g, 11.1 mmol, 1.0 equiv.) in triethylorthoformate. The solution was heated at 88°C for 36 hours, and then concentrated to dryness under vacuum. The resulting residue was recrystallized from EtOAc, to give **Compound 31c** (0.94 g, yield 58%).

Step 2:



To a solution of **Compound 23b** (2.5 g, 4.1 mmol) in THF (20 mL) was added allylmethylcarbonate (0.465 ml, 8.2 mmol), and $Pd(PPh_3)_4$ (238 mg, 0.205 mmol). The reaction vessel was purged three times with nitrogen, and then the solution was allowed to stir for 16 hours. The solvent was then removed and the residue was filtered through a short silica column using 20% EtOAC /hexanes as eluent. The filtrate was concentrated and **Compounds 31d** and **31e** were separated using prep-HPLC. MS $[M+1]^+$ 651.1 for both compounds.

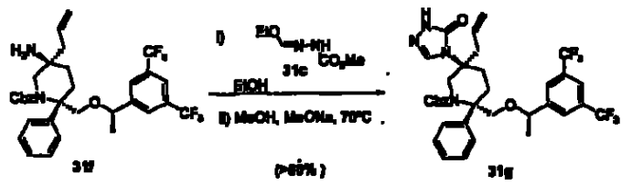
Step 3:



A round-bottomed flask was charged with **Compound 31d** (3.84 g, 5.90 mmol, 1.0 equiv.) and glacial acetic acid (20 mL). To the resulting yellowish solution at 0°C was added as several small portions of Zinc dust (3.86 g, 59.0 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hours until TLC (30% EtOAc/hexane) showed that the starting material **Compound 31d** was totally consumed. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate, and passed through a CELITE pad in a funnel. The CELITE pad was thoroughly washed with ethyl acetate, and the combined with the filtrate. The filtrate was concentrated to provide a crude product, which was purified using BIOTAGE chromatography (30%

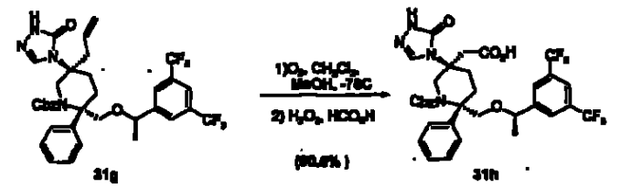
110

EtOAc/hexanes) to give a pure colorless oil product, **Compound 31f** (3 g, yield 81.9%).



To a solution of **Compound 31f** (33.4 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (0.4 mL) was treated with reagent 31c (67.5 mg, 0.46 mmol, 5 equiv.) and stirred at room temperature overnight. It was then diluted with anhydrous methanol (1 mL) and treated with sodium methoxide, then heated at 88°C until TLC (EtOAc) showed only product. It was concentrated to dryness, and then taken up into ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate solution and the layers were separated. The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated to get the crude product, which was purified via BIOTAGE chromatography (25-40% EtOAc/hexanes) to get pure **compound 31g** (22.4 mg, yield >60%).

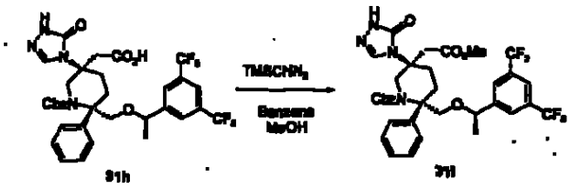
Step 4:



Compound 31g (306 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (5 mL). The resulting colorless solution was cooled to -78°C, then O_3 was bubbled through until the solution turned purple. The solution was then purged with N_2 to remove excess O_3. The solution was

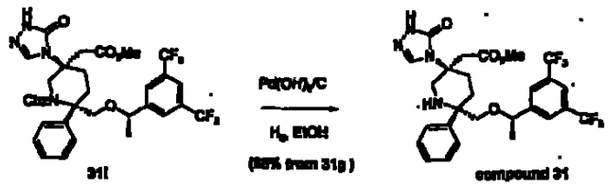
then concentrated to dryness. The resulting white foam was dissolved in formic acid (1.5 mL) and treated with hydrogen peroxide (1.5 mL, 30% aqueous solution) to form a white suspension, which was heated to 80°C overnight. LCMS analysis showed only the product peak. The solvent was removed under vacuum, and the residue was dissolved in ethyl acetate and washed with half saturated $Na_2S_2O_3$ aqueous solution. The resulting two layers were separated, and the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated to give the **Compound 31h** (284.2 mg, yield 90.6%). **Compound 31h** was used in the next step without purification.

Step 5:



To a solution of **Compound 31h** (104 mg, 0.147 mmol, 1.0 equiv.) in benzene (4 mL) and methanol (1 mL), was added dropwise a 2.0M solution of trimethylsilyl diazomethane in hexanes (88 µL, 0.177 mmol, 1.2 equiv.). TLC (10% $MeOH/CH_2Cl_2$) showed that the starting material was gone completely after stirring the reaction mixture at room temperature for 30 minutes. The solvent was removed to give the crude product, which was used in the next step without purification.

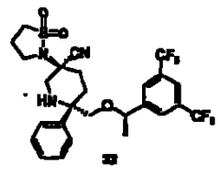
Step 6:



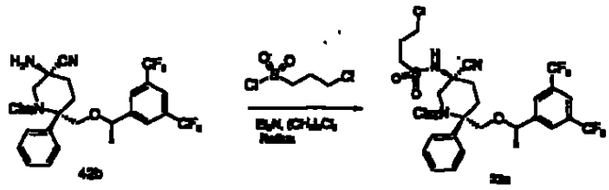
The crude product from Step 5, **Compound 31l**, was dissolved in absolute ethanol (4.5 mL). To this solution was added $Pd(OH)_2/C$ (46.7 mg,

20 wt%, 0.067 mmol, 0.45 equiv.), and then the reaction mixture was hydrogenated with a hydrogen balloon. The hydrogenation reaction was stopped when TLC (10% MeOH/CH_2Cl_2) showed that the starting material was consumed. The diluted reaction mixture was carefully passed through a CELITE packed funnel, and the CELITE pad was washed thoroughly with methanol. The filtrate was concentrated to dryness. The resulting residue was purified by prep-TLC (10% MeOH/CH_2Cl_2) to give the pure Compound 31 (56.2 mg, yield 65% *from Compound 31g*), MS $[M+1]^+$ 587.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 32



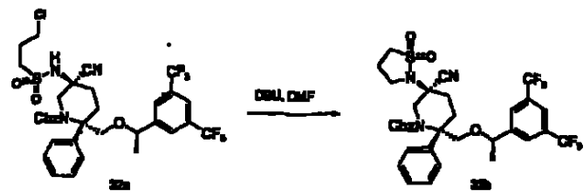
Step 1:



In a 25 ml round-bottomed flask, Compound 42b (0.142 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv) was taken up in 3 mL of dichloroethane under a N_2 atmosphere and the reaction mixture was treated with Et_3N (0.0.48 ml, 0.34 mmol, 1.5 equiv) followed by 3-chlorosulfonyl propyl chloride (0.037 ml, 0.3 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane) and MS, which indicated no desired product was formed. Accordingly, the reaction mixture was then heated to reflux. After one hour of heating the reaction was complete. The reaction mixture was then cooled and diluted

with CH_2Cl_2, and quenched with 1N HCl. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude **Compound 32a** (0.11 g), which was used in the next step without further purification.

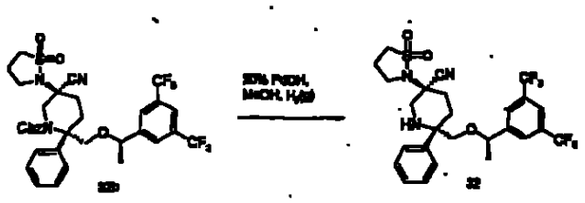
Step 2:



In a flame dried 15 ml round-bottomed flask, **Compound 32a** (0.11 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv) was taken up in dry DMF. To this reaction mixture, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7ene (0.044 g, 0.29 mmol, 1.2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (30:70 EtOAc/hexane) and MS. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc and quenched with H_2O. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude **Compound 32b** (0.1g). Purification was carried out using BIOTAGE chromatography (30/70 EtOAc/hexane) to give purified **Compound 32b** (0.072g).

Electrospray MS [M+1] 710.2.

Step 3:



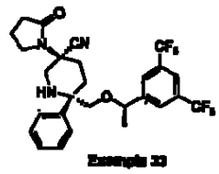
Compound 32b (0.072 g, 0.1 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry MeOH (1.5 ml) and was treated with 20% $Pd(OH)_2$ (60% wt.) under an inert atmosphere. The reaction was hydrogenated at atmospheric pressure and the progress of the reaction was monitored by TLC (40:60 EtOAc/hexane).

The reaction was completed in 45 min, and was filtered through CELITE, washed with EtOAc, and concentrated to give a crude product. The crude product was purified using preparative chromatography (60/40 EtOAc/hexane) to give Compound 32 (0.04g, 70%).

Electrospray MS [M+1]576.2.

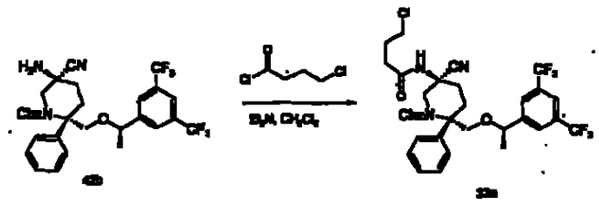
HRMS (FAB) calculated for $C_{26}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1) 576.1756, found 576.1764.

PREPARATIVE EXAMPLE 33



Example 33

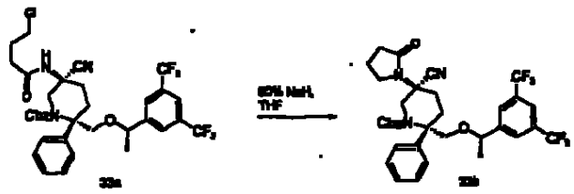
Step 1:



In a 25 ml round-bottomed flask, Compound 42b (0.322 g, 0.53 mmol, 1.0 equiv) was taken up in 5 ml of CH_2Cl_2 and the reaction mixture was cooled to 0°C in an ice bath. Et_3N (0.111 mL, 0.79 mmol, 1.5 equiv) followed by 4-chlorobutynyl chloride (0.072 ml, 0.64 mmol, 1.2 equiv) was then added to the reaction mixture, which was slowly warmed to room temperature and stirred for 14 hrs. The progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane eluent) and MS. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and quenched with saturated $NaHCO_3$ followed by brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude Compound 33a (0.32 g), which was used in the next step without further purification.

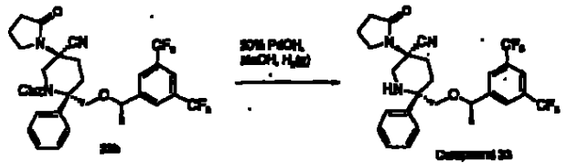
115

Step 2:



In a flame dried 25 ml round-bottomed flask, Compound 33a (0.32 g, 0.45 mmol, 1.0 equiv) was taken up in dry THF. To this solution, 60% NaH (0.025 g, 0.68 mmol, 1.5 equiv) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. The progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane) and MS. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc and quenched with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give Compound 33b (0.4 g), in the form of a yellow oil, which was used in the next step without further purification.

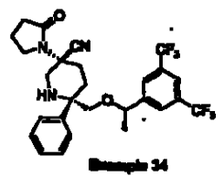
Step 3:



Compound 33b (0.4 g, 0.59 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry MeOH (4.0 mL) and was treated with 20% $Pd(OH)_2$ (60% wt.) under an inert atmosphere. The reaction was hydrogenated at atmospheric pressure and the progress of the reaction was monitored by TLC (40:60 EtOAc/hexane eluent). The reaction was completed in 45 min, was filtered through CELITE and washed using EtOAc and concentrated to give a crude product. Purification of the crude product was carried out using BIOTAGE chromatography (60/40 EtOAc/hexane) to give Compound 33 (0.18 g, 59%).

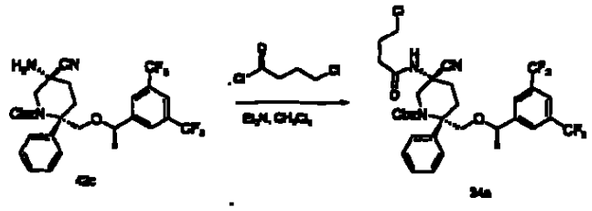
HRMS (FAB) calculated for $C_{28}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1) 540.2086, found 540.2078.

PREPARATIVE EXAMPLE 34



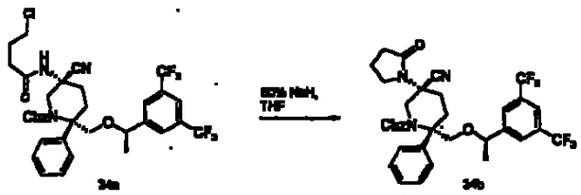
Example 34

Step 1:



In a 25 ml round-bottomed flask, Compound 42c (0.23 g, 0.38 mmol, 1.0 equiv) was taken up in 3 mL of CH_2Cl_2, and the reaction mixture was cooled to 0°C in an ice bath. Et_3N (0.079 ml, 0.57 mmol, 1.5 equiv) followed by 4-chlorobutyryl chloride (0.051 ml, 0.45 mmol, 1.2 equiv) was then added to the reaction mixture, which was slowly warmed to room temperature and was stirred for 14 hrs. The progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane eluent) and MS. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and quenched with saturated $NaHCO_3$ followed by brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude Compound 34a (0.23 g), which was used in the next step without further purification.

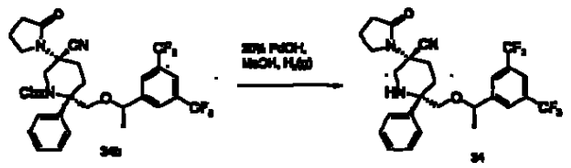
Step 2:



In a flame dried 25 ml round-bottomed flask, Compound 34a (0.23 g, 0.38 mmol, 1.0 equiv) was taken up in dry THF (1 mL). To this reaction mixture, 60% NaH (0.022 g, 0.57 mmol, 1.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. The progress of the reaction was monitored by TLC (60:40 EtOAc/hexane eluent) and MS. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc and quenched with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give Compound 34b (0.21 g) in the form of a yellow oil, which was used in the next step without further purification.

Electrospray MS [M+1] 674.2.

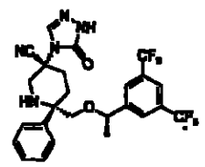
Step 3:



Compound 34b (0.21 g, 0.31 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry MeOH (2.0 mL) and was treated with 20% $Pd(OH)_2$ (40% wt.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was hydrogenated at atmospheric pressure and the progress of the hydrogenation was monitored by TLC (40:60 EtOAc/hexane eluent). After 45 min, the reaction mixture was filtered through CELITE, washed with EtOAc, and concentrated to give a crude product. The crude product was purified using BIOTAGE chromatography (60/40 EtOAc/ hexane), to give Compound 34 (0.10 g, 59%).

HRMS (FAB) calculated for $C_{28}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1)540.2086, found 540.2078.

PREPARATIVE EXAMPLE 35



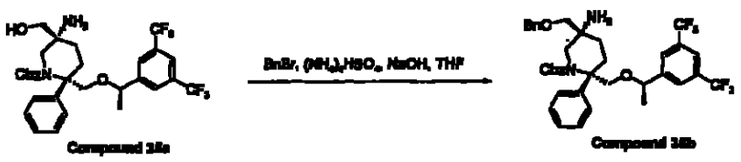
Compound 35



Compound 23d — Zn, HOAc, 60 °C — Compound 35a

5

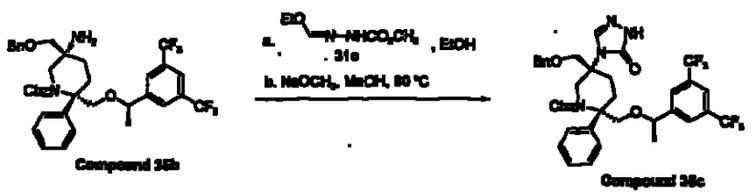
Compound 35 was prepared using a procedure similar to procedure for preparing **Compound 23e** in Example 23.



Compound 35a — BnBr, $(NH_4)_2HSO_4$, NaOH, THF — Compound 35b

10

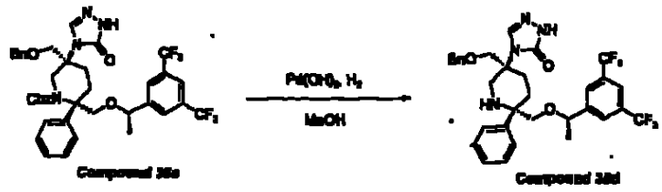
Likewise, **Compound 35b** was prepared by a procedure similar to the procedure used to prepare **Compound 23f** in Example 23.



Compound 35b — a. Compound 31e, EtOH; b. $NaOCH_3$, MeOH, 60 °C — Compound 35c

15

Compound 35c was prepared by a procedure similar to the procedure used to prepare **Compound 23g** in Example 23.



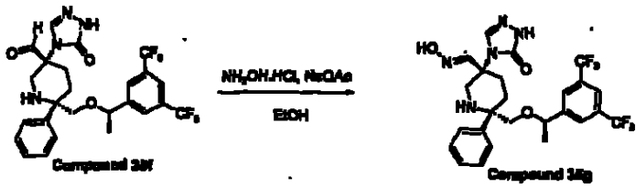
Compound 35d was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 23 in Example 23.



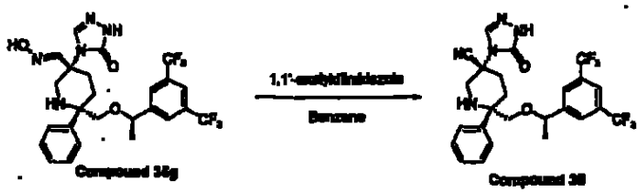
Compound 35e was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 23h in Example 23.



Compound 35f was preparing by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 42e in Example 42.



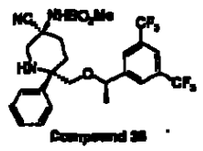
Compound 35g was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 42g in Example 42.



Compound 35

Compound 35 was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 42 in Example 42. HRMS calculated for $C_{25}H_{23}F_6N_5O_2$ (M+H) 540.1834, found 540.1822.

PREPARATIVE EXAMPLE 36



Compound 36

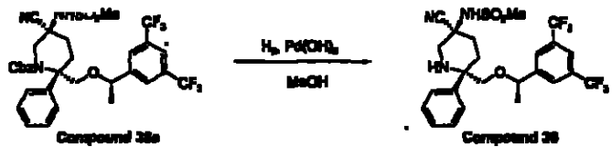
Step A:



Compound 36a was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 47 in Example 47.

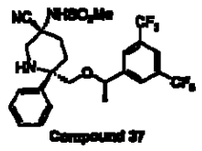
Step B:

121



Compound 36 was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 23 in Example 23. HRMS calculated for $C_{24}H_{26}F_6N_3O_3S$ (M+H)$^+$ 550.1599, found 550.1603.

PREPARATIVE EXAMPLE 37

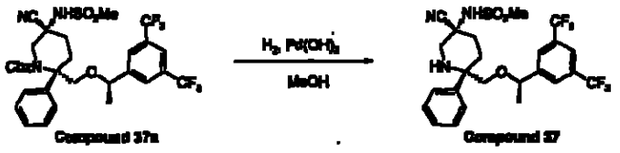


Step A:



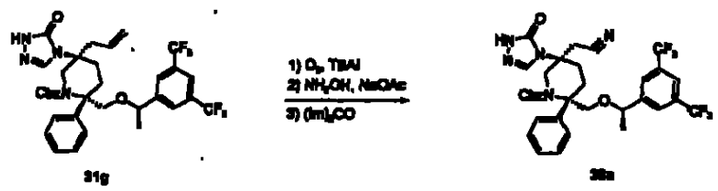
Compound 37a was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing compound 47 in Example 47.

Step B:



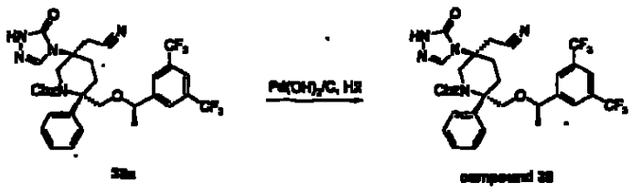
Compound 37 was prepared using a procedure similar to the procedure for preparing Compound 23 in Example 23. HRMS calculated for $C_{24}H_{28}F_6N_3O_3S$ (M+H) 550.1599, found 550.1603.

PREPARATIVE EXAMPLE 38



Step 1:

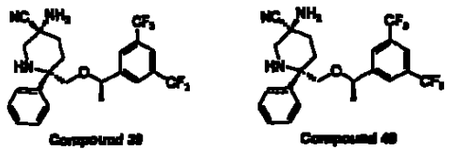
To a solution of Compound 31g (640 mg, 0.93 mmol) in 10 mL CH_2Cl_2 maintained at -78°C was bubbled O_3 gas until the reaction mixture turn blue. The reaction mixture was then purged with nitrogen until it became colorless. TBAI (412 mg, 1.11 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at 20°C for 2h. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, washed with saturated aqueous Na_2S2O_3, water and brine, and the dried and concentrated. The resulting residue was dissolved in EtOH (22 mL) and NaOAc (262.7 mg, 3.2 mmol) and hydroxylamine hydrochloride salt (222 mg, 3.2 mmol) were added, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was then concentrated and the residue was partitioned between 20 mL EtOAc and water. The organic layer was dried and concentrated. The crude intermediate was dissolved in toluene (6.8 mL) followed by the addition of 1,1'-oxallyldiimidazole (165 mg, 1.8 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 2h. After cooling the reaction mixture to 23°C, the toluene solution was loaded to a silica gel column and eluted with 20-100% EtOAc/hexanes to give product Compound 38a. MS $[M+1]^+$ 688.1.



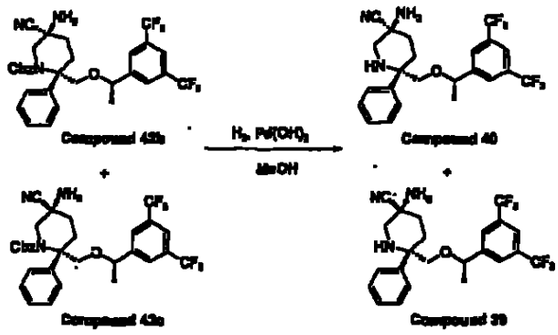
Step 2:

Using a procedure similar to that of Example 31, Step 6, Compound 38a was hydrogenated to give Compound 38. MS $[M+1]^+$ 554.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 39 and 40

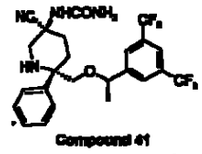


Step A:



Compounds 39 and 40 were prepared using a procedure similar to the procedure for preparing Compound 38. HRMS calculated for $C_{23}H_{23}F_8N_3O$ (M+H) 472.1824, found 472.1820.

PREPARATIVE EXAMPLE 41



Compound 41

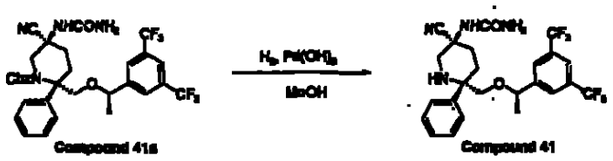
Step A:



Compound 42b Compound 41a

In a 25 mL round-bottomed flask **Compound 42b** (0.15 g, 0.248 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 6 mL of DCE. Trimethylsilyl isocyanate (0.51 mL, 3.72 mmol, 15.0 equiv) was added and the reaction mixture was refluxed at 80°C overnight. The reaction mixture was cooled and quenched with saturated $NaHCO_3$ (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated. The crude product was purified by preparative TLC (1:1 EtOAc:hexanes) to yield 0.080 g (37%) of **Compound 41a**.

Step B:

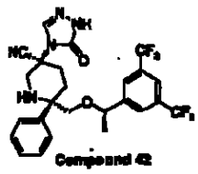


Compound 41a Compound 41

~~**Compound 41** was prepared by a procedure similar to procedure for~~ preparing **Compound 23** in Example 23. HRMS calculated for $C_{24}H_{24}F_6N_4O_2$ (M+H) 515.1882, found 515.1874.

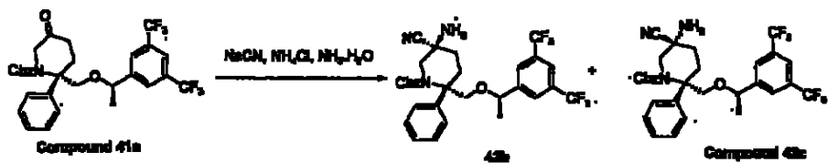
PREPARATIVE EXAMPLE 42

125



Compound 42

Step A:



Compound 41a

Compound 42c

Compound 42b (6.87 g, 11.86 mmol) in EtOH (7 mL) was added to a solution of NaCN (0.767 g), NH_4Cl (0.889 g) and $NH_3 \cdot H_2O$ (3.84 mL) in EtOH (7.0 mL) and water (7.0 mL) at room temperature in a sealed tube. The sealed tube was then heated at 60°C for 12 hours before it was cooled down to room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL) and washed with water (50 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 7/2 to 5/2) to give **Compound 42b** (2.6 g, 36%) and **Compound 42c** (1.8 g, 25%).

Step B:



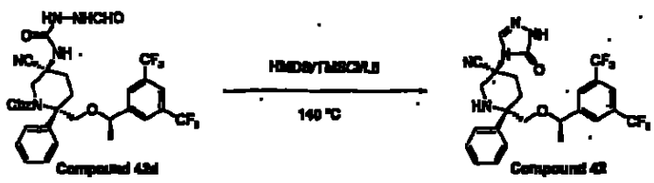
Compound 42b

Compound 42d

Phosgene (6.67 mL, 12.4 mmol, 20% in toluene) was added dropwise to a vigorously stirred mixture of **Compound 42b** (1.5 g, 2.48 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) and a saturated $NaHCO_3$ solution (30 mL) at 0°C. The mixture was

stirred at 0°C for 3 hours before it was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL) and the aqueous phase was separated from the organic phase. The organic phase was washed with a cold aqueous NH_4Cl solution, brine, and dried over $MgSO_4$. The solvent was reduced to a volume of about 5 mL under reduced pressure, at room temperature, to remove excess phosgene. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) and treated with $NH_2NHC(O)H$ (0.446 g, 7.44 mmol) and pyridine (1.2 mL, 14.88 mmol) at room temperature. The resulting solution was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (200 mL) and washed with HCl (50 mL, 0.5 N). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using BIOTAGE chromatography eluted with hexane/EtOAc (v/v = 1/2 to 1/7) to give **Compound 42d** (1.1 g, 64%).

Step C:



Compound 42d Compound 42

TMSCl (50 µL) was added to a stirring mixture of **Compound 42d** (15 mg, 0.0217 mmol) and LiI (2.9 mg, 0.0217 mmol) in HMDS (0.5 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was heated at 140°C (bath temperature) for 30 hours before it was cooled down to room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25 mL) and washed with HCl (5 mL, 1.0 N). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 6/4) to give **Compound 42** (4 mg, 34%).

126

127

ALTERNATE PROCEDURE FOR EXAMPLE 42

Alternatively, Compound 42 can also be prepared from Compound 23g as follows

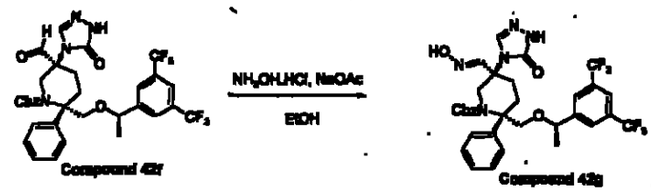
Step A:



Compound 23g Compound 42e

In a 10 mL round-bottomed flask, Compound 23g (0.02 g, 0.037 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in DCM (3 mL) and the reaction mixture was cooled to 0°C. Dess-Martin periodinane (0.02 g, 0.048 mmol, 1.3 equiv) was added and the reaction mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 45 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC (9/1 EtOAC/MeOH eluent), and the reaction was quenched after 1.5 hrs, by pouring the reaction mixture into separatory funnel containing saturated $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$ solution (1:1) (5 mL). The mixture in the separatory funnel was shaken vigorously, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 5) and dried over $MgSO_4$ and concentrated to give crude Compound 42e (0.02 g), which was used in the next step without further purification.

Step B:

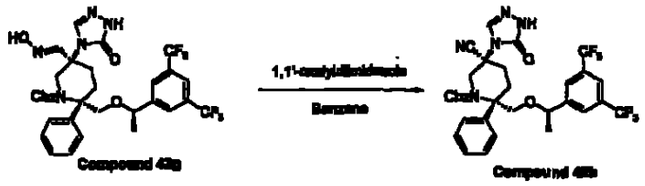


Compound 42f Compound 42g

In a 25 mL round-bottomed flask, Compound 42f (0.09 g, 0.13 mmol, 1.0 equiv) and sodium acetate (0.032 g, 0.39 mmol, 3.0 equiv) were dissolved in EtOH (6 mL), to which hydroxylamine hydrochloride (0.056 g, 0.080 mmol,

6.0 equiv) was added. The reaction mixture was stirred under nitrogen at room temperature overnight. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (15 mL), quenched with saturated $NaHCO_3$ (5 mL), and the organic layer was washed using brine (5 mL) and dried over $MgSO_4$ to give crude Compound 42g (0.95 g), which was used in the next step without further purification.

Step C:



In a 50 mL round-bottomed flask, Compound 42g (1.1 g, 0.59 mmol, 1.0equiv) was dissolved in benzene (25 mL). 1, 1'-oxalyldilmidazole (0.302 g, 1.89 mmol, 1.5 equiv) was added to the solution, and the reaction mixture was heated to 75°C under nitrogen for 4 hrs. The reaction mixture was then quenched with water (20 mL), diluted with EtOAc (30 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated to give a crude product. The crude product was purified using BIOTAGE chromatography (1/1 EtOAc/hexanes) to give Compound 42h (0.7 g, 66% over three steps).

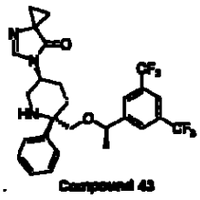
Step D:



In a 50 mL round-bottomed flask, Compound 42l (0.5 g, 0.742 mmol, 1.0 equiv) was taken up in acetonitrile (9 mL). The reaction mixture was cooled to 0°C, and TMSI (0.742 mL, 5.19 mmol, 7.0 equiv) was added dropwise via syringe. The reaction mixture was stirred overnight at room

temperature. The progress of the reaction was monitored by MS, which indicated some starting material was still present. The reaction mixture was quenched using saturated $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$ (1:1) (10 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated to yield a crude product. The crude product was purified using BIOTAGE chromatography (60/40 EtOAc/hexanes) to give **Compound 42** (0.4 g). HRMS calculated for $C_{25}H_{23}F_8N_5O_2$ (M+H) 540.1834, found 540.1813.

PREPARATIVE EXAMPLE 43



Compound 43

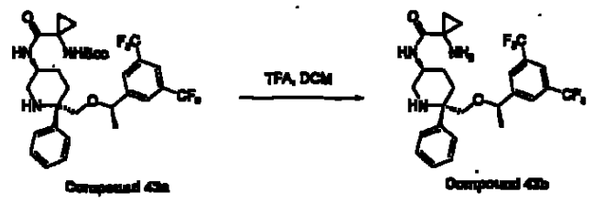
Step A:



Compound 44b — Boc-aminocyclopropyl carboxylic acid, HATU, EDC, DIEA → Compound 43a

Compound 43a was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing **Compound 28a**.

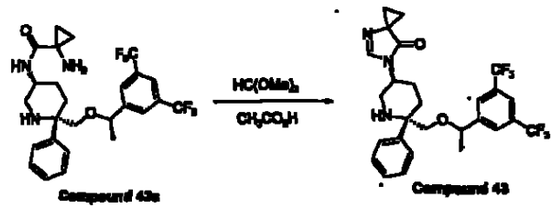
Step B:



Compound 43a — TFA, DCM → Compound 43b

Compound 43b was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 45c.

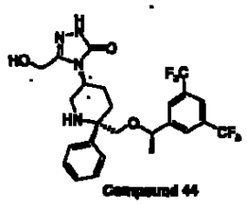
Step C:



Compound 43a Compound 43

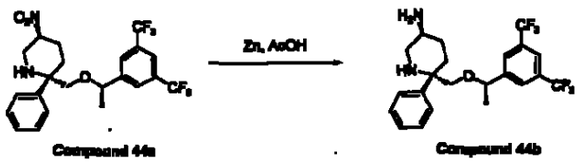
Compound 43 was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing Compound 28 (step c).

PREPARATIVE EXAMPLE 44



Compound 44

Step A:



Compound 44a Compound 44b

In a 50 mL round-bottomed flask, Compound 44a (1.1 g, 2.31 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in acetic acid (20 mL), and the resulting reaction mixture was cooled to 0°C. Zn powder (1.51 g, 23.1 mmol, 10.0 equiv) was added and the mixture was refluxed for 2.5 hr. The reaction mixture was then filtered through CELITE, concentrated, diluted with EtOAc (30 mL), and neutralized with saturated $NaHCO_3$ (30 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 10 mL), washed with brine (20 mL), dried over

A32

131

$MgSO_4$ and concentrated. The crude product was purified using a filter column to yield 1.0 g (99%) of **Compound 44b**.

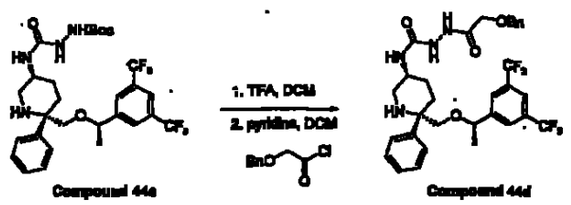
Step B:



Compound 44b Compound 44c

Compound 44c was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing **Compound 45b**.

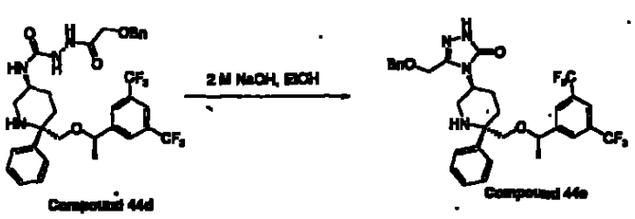
Step C:



Compound 44c Compound 44d

Compound 44d was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing **Compound 45c**.

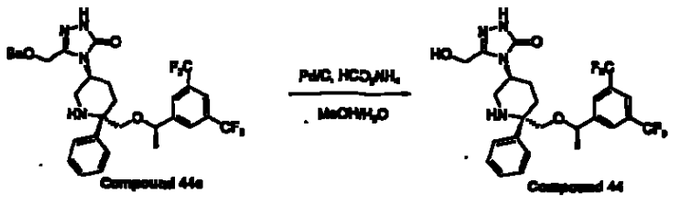
Step D:



Compound 44d Compound 44e

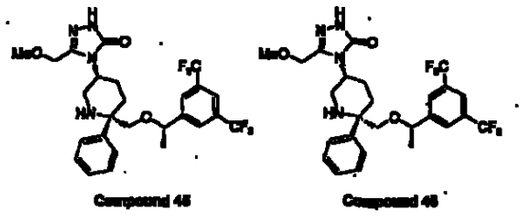
Compound 44e was prepared by a procedure similar to the procedure for preparing **Compound 45d**.

Step E:

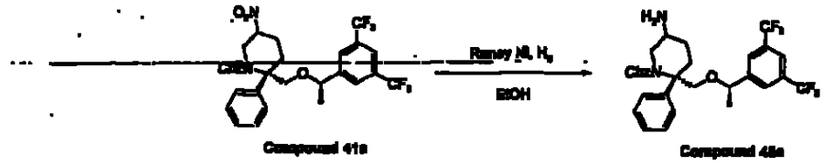


In a 10 mL round-bottomed flask, Compound 44e (0.34 g, 0.54 mmol, 1.0 equiv) was taken up in 5.5 mL of MeOH/H_2O (10:1). The round-bottomed flask was degassed, and Pd/C (10 wt%, 0.18 g) was added followed by HCO_2NH_4 (0.174 g, 2.68 mmol, 5.0 equiv). The resulting heterogeneous mixture was refluxed overnight, cooled, filtered through CELITE, concentrated, diluted with EtOAc (10 mL), washed with saturated $NaHCO_3$ (10 mL), and dried over Na_2SO_4. The crude product was purified by BIOTAGE chromatography (9:1 EtOAc:MeOH) to yield 0.11 g (38%) of Compound 44. HRMS calculated for $C_{25}H_{28}F_6N_4O_3$ (M+H) 545.1987, found 545.1988.

PREPARATIVE EXAMPLE 45 and 46



Step A:



Compound 41a is taken up in ethanol (15 mL). Raney nickel was added to the solution, and the reaction mixture was hydrogenated in a Parr shaker at 60 psi. The progress of the hydrogenation was monitored by TLC (4/1 EtOAc/hexanes). After 3 hours,

133

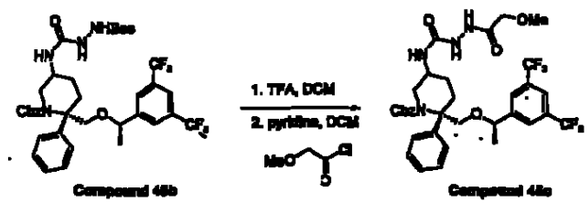
the reaction mixture was then filtered through CELITE, washed with ethanol (30 mL) and concentrated. The crude product was purified by BIOTAGE chromatography (4/1 EtOAc/hexanes), to give **Compound 45a** (1.75 g, 65%).

Step B:



In a 50 mL round-bottomed flask, **Compound 45a** (1.0 g, 1.72 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry THF (20 mL) and cooled to 0°C. A solution of *tert*-butyl carbazate (0.228 g, 1.72 mmol, 1.0 equiv) and carbonyl diimidazole (0.335 g, 2.06 mmol, 1.2 equiv), which was previously stirred in dry THF (10 mL), was added to the above cooled solution via cannula. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The reaction mixture was then concentrated and purified by BIOTAGE chromatography (1/1 EtOAc/hexanes) to give **Compound 45b** (0.85 g, 67%).

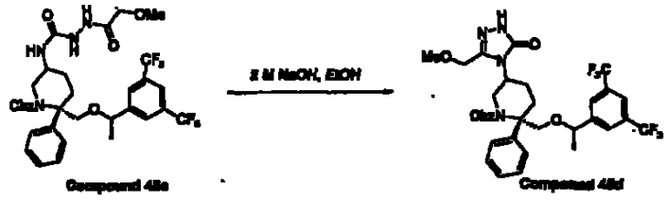
Step C:



In a 50 mL round-bottomed flask, **Compound 45b** (0.39 g, 0.53 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (10.0 mL) and cooled to 0°C. Trifluoroacetic acid (1.02 mL, 13.2 mmol, 25.0 equiv) was added to the solution, and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature. The progress of the reaction was monitored by MS (i.e., disappearance of starting material). The reaction mixture was concentrated after 7 h, and was

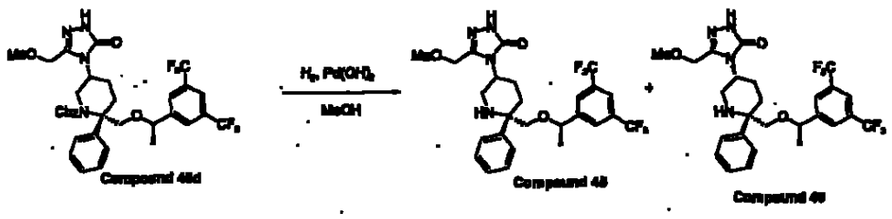
used in the next step without any further purification. The crude intermediate was dissolved in THF (5 mL) and cooled to 0°C. A 20 % aqueous solution of NaOH (5.0 mL) was added, followed by methoxyacetyl chloride (0.096 mL, 1.06 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature overnight, and was then diluted with H_2O (10 mL), extracted with Et_2O (2 x 10 mL), washed with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated to yield crude **Compound 45c** (0.35 g, 95%), which was used in the next step without any further purification.

Step D:



In a 25 mL round-bottomed flask, **Compound 45c** (0.35 g, 0.49 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in EtOH (3.0 mL). 3.0 mL of a 6 M solution of NaOH was added and the reaction mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was then concentrated and purified by preparative TLC (EtOAc) to give 0.145 g (42%) of **Compound 45d**.

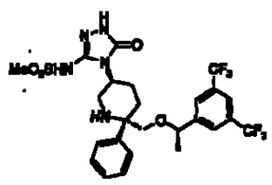
Step E:



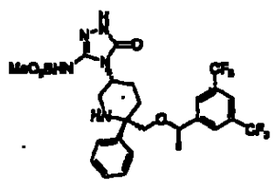
In a 10 mL round-bottomed flask, **Compound 45d** (0.125 g, 0.18 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 3 mL MeOH. $Pd(OH)_2$ (0.010 g, 0.072 mmol, 40 wt%) was added, and the heterogeneous mixture was hydrogenated at room temperature. The progress of the hydrogenation was monitored by MS. The reaction mixture was filtered through CELITE, concentrated and

purified by preparative TLC (EtOAc) affording a mixture of Compounds 45 and 46 (0.008 g, 8%). HRMS calculated for $C_{28}H_{29}F_6N_4O_3$ (M+H) 559.2144, found 559.2146.

PREPARATIVE EXAMPLE 47 and 48

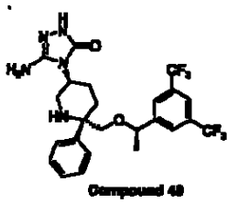


Compound 47

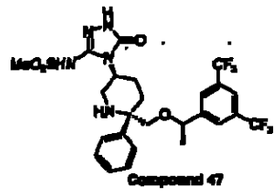


Compound 48

Step A:

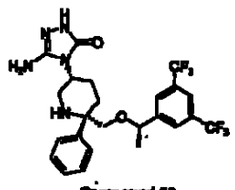


Compound 49

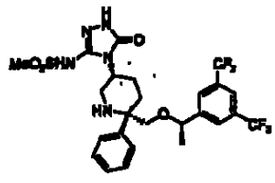


Compound 47

MsCl, TEA



Compound 50

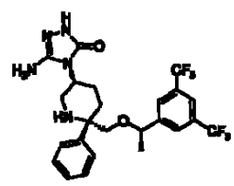


Compound 48

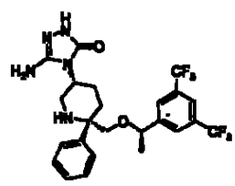
In a 10 mL round-bottomed flask, a mixture of Compounds 49 and 50 (0.025 g, 0.047 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 2 mL of DCM and cooled to 0°C. Triethylamine (0.0073 mL, 0.052 mmol, 1.1 equiv) was added, followed by $MeSO_2Cl$ (0.004 mL, 0.052 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was allowed to stir overnight. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (10 mL) and quenched with saturated $NaHCO_3$ (5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 5 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The crude product was purified by preparative TLC (4:1 EtOAc/hexanes) to

give 0.028 g (100%) of a mixture of Compounds 47 and 48. HRMS calculated for $C_{25}H_{27}F_6N_5O_4S$ (M+H) 608.1766, found 608.1785.

PREPARATIVE EXAMPLE 49 and 50

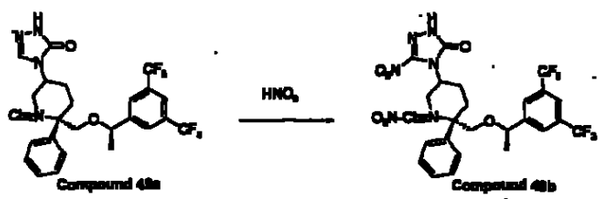


Compound 49



Compound 50

Step A:

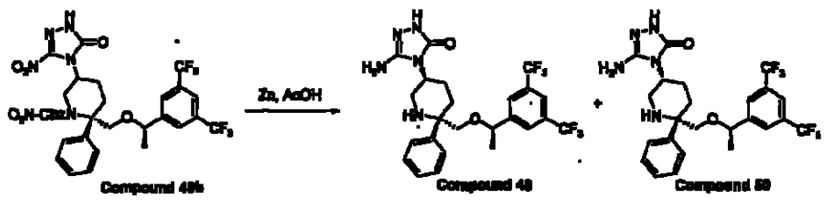


Compound 49a

Compound 49b

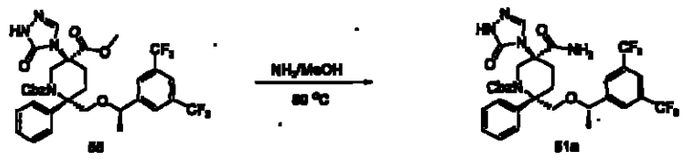
Compound 49a (0.50 g, 0.77 mmol, 1.0 equiv) was added to a 50 mL round-bottomed flask. Fuming HNO_3 (3 mL) was then added to the flask, and the resulting reaction mixture was allowed to stand for 1 h. After the reaction was complete, ice (10 g) was added. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25 mL) and neutralized with saturated NaOH (3 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated. The crude product was purified by BIOTAGE Chromatography (7:3 EtOAc:hexanes) to give 0.45 g (79%) of Compound 49b.

Step B:



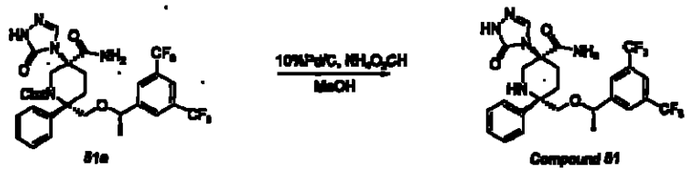
Compounds 49 and 50 were prepared by a procedure similar to the procedure for preparing **Compound 44b**. HRMS calculated for $C_{24}H_{25}F_6N_5O_2$ (M+H) 530.1991, found 530.1977.

PREPARATIVE EXAMPLE 51



Compound 55 (0.078 g, 0.11 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 7 M ammonia in MeOH (3.0 mL) and was added to a small Parr bomb, which was heated to 80°C for 2 days. The progress of the reaction was monitored by TLC (9/1 CH_2Cl_2/MeOH). Upon completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to give a crude product in the form of a white solid. The crude product was purified using BIOTAGE chromatography (2:1 to 4:1 EtOAc/Hexane) to give **Compound 51a** as a white solid (0.48 g).

Electrospray MS [M+1] 692.2.

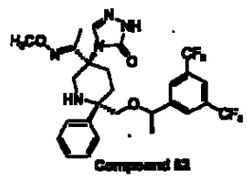


138

Compound 51a (0.045 g, 0.065 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry MeOH (2.0 mL) and was treated with 10% Pd/C (40% wt.) followed by ammonium formate (0.02g, 0.03 mmol, 5.0 equiv.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was heated to reflux and the progress of the reaction was monitored by TLC (100% EtOAc). The reaction was completed in 1 hr. The reaction mixture was filtered through CELITE, washed with EtOAc and concentrated under vacuum. The resulting residue was taken up in EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$, followed by brine and H_2O to give the desired product, Compound 51 in the form of a white solid, which was converted to its HCl salt (0.034g, 94%).

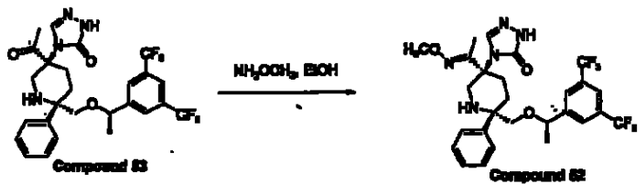
HRMS (FAB) calculated for $C_{28}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1)558.19242, found 558.19398.

PREPARATIVE EXAMPLE 52



Compound 52

Step A:



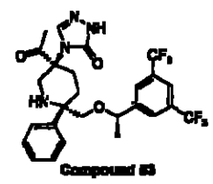
Compound 53 Compound 52

Compound 53 (18.1 mg, 0.0325 mmol) in EtOH (2.5 mL) was treated with $MeONH_2$.HCl (24.4 mg, 0.292 mmol) and NaOAc (12.0 mg, 0.146 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 60°C for 12 hr, then diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After

139

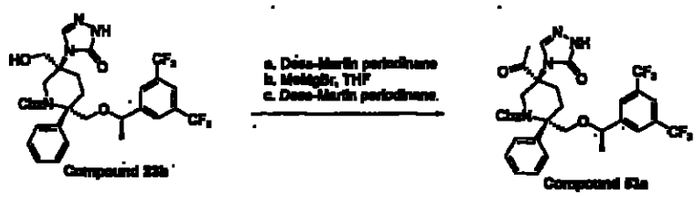
filtration and concentration, the crude product was purified using preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 1/1 to 1/9) to give **Compound 52** (16 mg, 84%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 586.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 53



Compound 53

Step A:



Compound 23h Compound 53a

Dess-Martin periodinane (0.234 g, 0.553 mmol) was added to a mixture of **Compound 23h** (0.25 g, 0.369 mmol) and $NaHCO_3$ (0.232 g; 2.76 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour before it was diluted with EtOAc (50 mL) and water (10 mL). The organic phase was washed with saturated $Na_2S_2O_3$ solution (3x15 mL). The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with NaOH solution (15 mL, 1.0 N), water (10 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude aldehyde (0.25 g) was taken up in anhydrous THF (4.0 mL) and was treated with MeMgBr (0.49 mL, 1.48 mmol, 3.0 M in Et_2O) at -78°C. The reaction temperature was slowly increased to room temperature and the reaction was quenched in 2 hours with the slow addition of saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL). The reaction mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and neutralized with 0.5 N HCl until the aqueous phase was slightly

acidic. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude secondary alcohol (0.26 g) was taken up in CH_2Cl_2 (5.0 mL) and treated with Dess-Martin periodinane (0.466 g, 1.11 mmol) and $NaHCO_3$ (0.466 g, 5.55 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour before it was diluted with EtOAc (50 mL) and water (10 mL). The organic phase was washed with saturated $Na_2S_2O_3$ solution (3x15 mL). The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with NaOH solution (15 mL, 1.0 N), water (10 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude produce was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/1) to give **Compound 53a** (0.11g, 43% for 3 steps).

Step B:

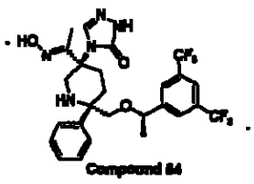


Compound 53a (107 mg, 0.155 mmol) in EtOH (5.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (21.5 mg, 10 wt%) and was hydrogenated with a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/3 to 1/9) to give **Compound 53** (66 mg, 76%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 557.3.

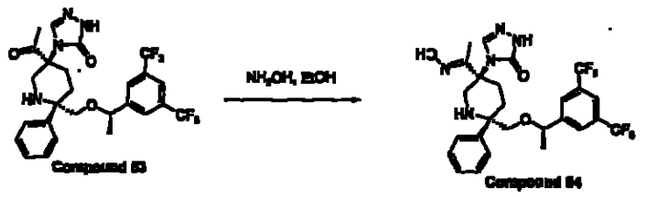
PREPARATIVE EXAMPLE 54

142

141



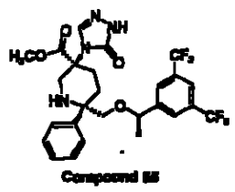
Compound 54



Compound 53 Compound 54

Compound 53 (14.3 mg, 0.0257 mmol) in EtOH (2.5 mL) was treated with $HONH_2.HCl$ (10.7 mg, 0.154 mmol) and NaOAc (6.3 mg, 0.077 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 60°C for 12 hr, then diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 1/2) to give Compound 54 (11 mg, 75%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 572.1.

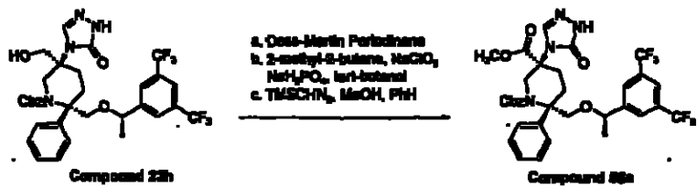
PREPARATIVE EXAMPLE 55



Compound 55

Step A:

142



Compound 23h — Compound 55a

Dess-Martin Periodinane (0.12 g, 0.284 mmol) was added to a mixture of **Compound 23h** (96.3 mg, 0.142 mmol) and $NaHCO_3$ (0.12 g, 1.42 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour before it was diluted with addition of EtOAc (50 mL) and water (10 mL). The organic phase was washed with saturated $Na_2S_2O_3$ solution (3x15 mL). The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with NaOH solution (15 mL, 1.0 N), water (10 mL), brine (15 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude aldehyde (96.3 mg) was taken up in *tert*-butanol (2.0 mL) and water (0.5 mL) and treated with $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (39.2 mg, 0.284 mmol), $NaClO_2$ (44.9 mg, 0.497 mmol) and 2-methyl-2-butene (0.105 mL, 0.994 mmol) successively. The reaction mixture was stirred for 2 hours and then diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous NH_4Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude acid (95 mg) was dissolved in benzene (2.8 mL) and MeOH (0.7 mL). The resulting solution was treated with $TMSCHN_2$ (82.2 μL, 0.164 mmol) at room temperature and stirred for 20 minutes. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 2/3) to give **Compound 55a** (70 mg, 35% for 3 steps).

Step B:

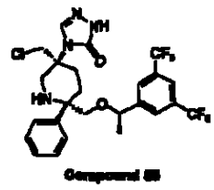


Compound 55a — Compound 55

143

Compound 55a (38 mg, 0.0537 mmol) in EtOH (3.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (7.6 mg, 10 wt%) and was hydrogenated with a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 2/3) to give Compound 55 (24 mg, 78%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 573.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 56



Compound 56

Step A:



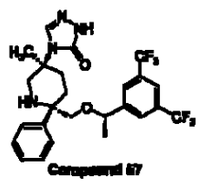
Compound 56a Compound 56

Compound 56a (15 mg, 0.0227 mmol) in EtOH (2.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (3.8 mg, 10 wt%) and was hydrogenated with a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was taken up in Et_2O (0.5 mL) and treated with HCl in ether (0.23 mL, 0.23 mmol, 1.0 M in ether). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The mixture was then diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous NaOH (5 mL, 0.5 N). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude

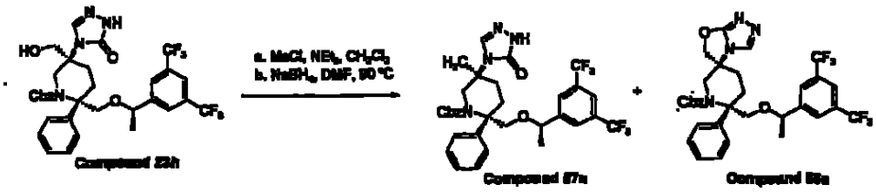
144

product was purified using preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 1/1) to give Compound 56 (8.5 mg, 67%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 583.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 57



Step A:



MsCl (11.7 μL, 0.151 mmol) was added to a solution of Compound 23h (42.8 mg, 0.063 mmol) and Et_3N (26.4 μL, 0.189 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (5.0 mL) after 30 minutes and diluted with CH_2Cl_2 (15 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude mesylate (44 mg, 0.0582 mmol) was taken up in anhydrous DMF (2.0 mL) and treated with $NaBH_4$ (11.0 mg, 0.291 mmol). The reaction mixture was heated at 90°C for 1 hour before it was cooled down to room temperature. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous HCl (5 mL, 1.0 M). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (3x10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using

145

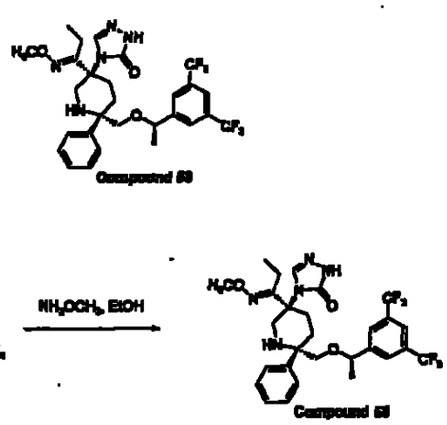
preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 3/2) to give Compound 57a (18 mg, 43%) and Compound 56a (15 mg, 36%).

Step B:



Compound 57a (18 mg, 0.027 mmol) in EtOH (3.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (3.6 mg, 10 wt%) and was hydrogenated with a H_2 balloon for 30 minutes. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with EtOH (15 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified using preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 1/1) to give Compound 57 (10 mg, 70%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 529.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 58

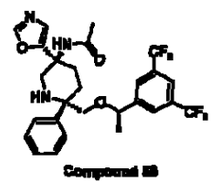


Compound 19 (10.0 mg, 0.0175 mmol) in EtOH (1.5 mL) was treated with $MeONH_2$-HCl (14.6 mg, 0.175 mmol) and NaOAc (7.2 mg, 0.0876 mmol)

146

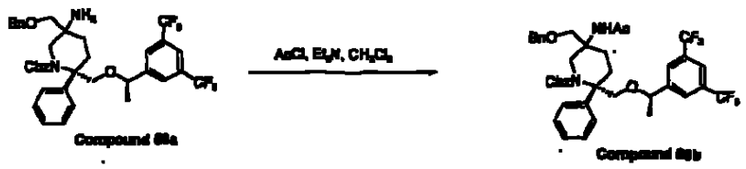
at room temperature. The reaction mixture was stirred at 60°C for 12 hr, and was then diluted with EtOAc (20 mL) and washed with aqueous $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was purified using preparative TLC (hexane/EtOAc, v/v = 2/3) to give **Compound 58** (10.5 mg, 100%). Electrospray MS $[M+1]^+$ 600.1.

PREPARATIVE EXAMPLE 59



Compound 58

Step A:



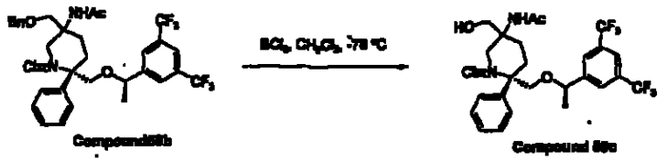
Compound 59a

Compound 59b

To a solution of **Compound 59a** (0.53 g, 0.76 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added Et_3N (0.14 mL, 0.98 mmol). The reaction mixture was cooled to -78°C and acetyl chloride (0.065 mL, 0.91 mmol) was added. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 72 hours. Additional Et_3N (0.068 mL) and acetyl chloride (0.033 mL) was added to the reaction mixture, which was then stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was concentrated and purified with BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 3/2) to give **Compound 59b** (0.5 g).

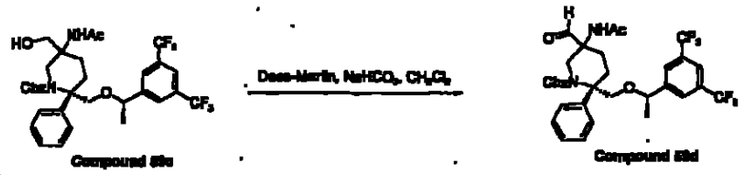
Step B:

147



BCl_3 (3.7 mL, 3.7 mmol, 1.0 M in hexane) was added dropwise to a stirring solution of **Compound 59b** (0.55 g, 0.74 mmol) in CH_2Cl_2 (9 mL) at -78°C. The reaction was quenched in 1 hour by the addition of aqueous $NaHCO_3$ solution (50 mL) at -78°C. The reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL) and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (100 mL), and dried over Na_2SO_4. The mixture was filtered and concentrated to give crude **Compound 59c** (0.4 g), which was used in the next reaction without further purification.

Step C:

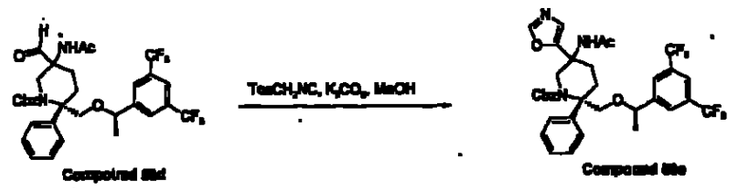


Dess-Martin periodinane (0.12 g, 0.28 mmol) was added to a mixture of **Compound 59c** (0.12 g, 0.18 mmol) and $NaHCO_3$ (0.17 g, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at room temperature and stirred for 45 minutes. Additional Dess-Martin periodinane (50 mg) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then concentrated and purified with BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 1/1) to give **Compound 59d** (0.1 g).

Step D:

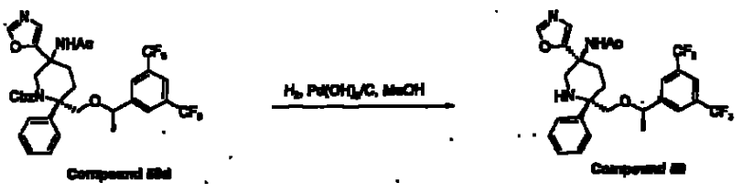
149

148



A mixture of Compound 59d (0.11 g, 0.17 mmol), potassium bicarbonate (26 mg, 0.19 mmol), tosylmethyl isocyanide (36 mg, 0.19 mmol) and methanol (3 mL) was heated at 80°C for 48 hours. The reaction mixture was then concentrated and diluted with EtOAc (200 mL) and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 x 100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product was purified with BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 2/3 to 0/100) to give Compound 59e (50 mg).

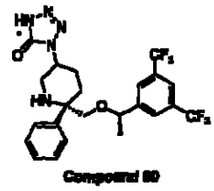
Step E:



Compound 59d (0.31 mg, 0.45 mmol) in MeOH (10.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (0.2 g, 20 wt%) and was hydrogenated with a H_2 balloon for 2 hours. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with MeOH (30 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified with BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH, v/v = 9/1) to give mixture of two isomers (190 mg), which were further purified by HPLC (chiral OD column) with hexane/IPA (v/v = 9/1) to give Compound 59 (90 mg).

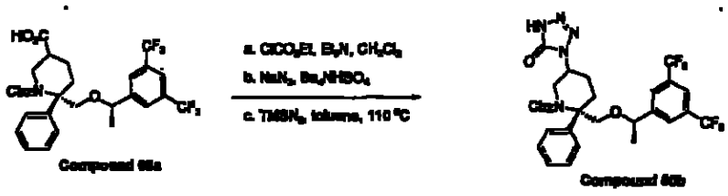
PREPARATIVE EXAMPLE 60

149



Compound 60

Step A:



Compound 60a

Compound 60b

To a solution of **Compound 60a** (0.26 g, 0.43 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at 0°C was added Et_3N (0.071 mL, 0.51 mmol) followed by ethylchloroformate (0.052 mL, 0.56 mmol), and the reaction mixture was stirred for 1 hour. To the reaction mixture was then added sodium azide (64 mg, 0.98 mmol) and tetrabutylammonium hydrogen sulfate (43 mg, 0.13 mmol) and stirring was continued for 1 hour. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2 (100 ml) and washed with water (1 x 100 mL) and brine (1 x 100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was dissolved in dry toluene (4 ml) and heated to 60°C for 2 hours and then cooled to room temperature. $TMSN_3$ (0.13 mL, 0.94 mmol) was added and the reaction mixture was heated to ~110°C for 18 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated and purified by BIOTAGE chromatography (hexane/EtOAc, v/v = 2/1, followed by MeOH/EtOAc, v/v = 1/99) to give **Compound 60b** (0.17 g).

Step B:



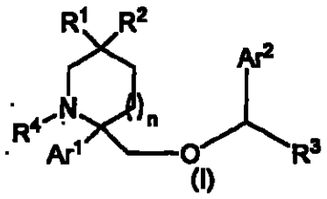
Compound 60b Compound 60

Compound 60b (0.17 mg, 0.26 mmol) in MeOH (10.0 mL) was treated at room temperature with $Pd(OH)_2/C$ (15 mg, 20 wt%) and was hydrogenated with a H_2 balloon for 2 hours. The reaction solution was filtered through a short pad of CELITE and the residue was washed with MeOH (30 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by BIOTAGE chromatography (EtOAc/MeOH, v/v = 98/2) to give **Compound 60** (20 mg).

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

WHAT IS CLAIMED IS:

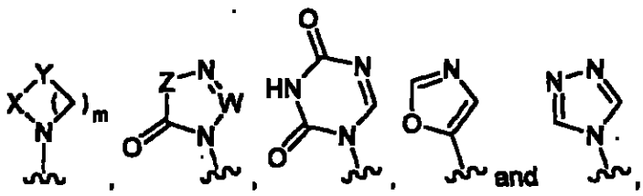
1. A compound of Formula I:



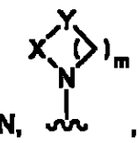
(I)

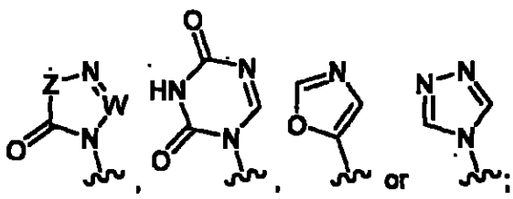
or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof, wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, alkyl substituted with one or more hydroxyl groups, -CN, alkynyl, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)-alkyl$, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)_2$, -alkylene-CN, -cycloalkylene-CN, -alkylene-O-alkyl, -C(O)-alkyl, $-C(=N-OR^5)-alkyl$, $-C(O)-N(R^5)_2$, -C(O)-O-alkyl, -alkylene-C(O)-alkyl, -alkylene-C(O)-O-alkyl, $-alkylene-C(O)-N(R^5)_2$,



with the proviso that at least one of R^1 and R^2 is –CN,





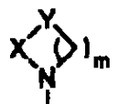
W is $=C(R^6)-$ or =N-;

X is –C(O)- or $-S(O_2)-$;

Y is selected from the group consisting of $–CH_2-$, -O-, and $-N(R^6)-C(O)-$, with the proviso that:

(a) the nitrogen atom of $-N(R^6)-C(O)-$ is bonded to X, and

152



(b) if R^1 and/or R^2 is  and Y is –O-, X is not -$S(O_2)$-;

Z is $-C(R^7)_2-$, $-N(R^5)-$, or –O-;

R^3 is selected from the group consisting of H, $-CH_2OR^5$, and alkyl;

R^4 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aryl, acyl, aroyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl;

R^5 is H or alkyl;

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, and aryl;

each R^7 is independently H or alkyl; or

each R^7, together with the ring carbon to which they are shown attached, form a cycloalkylene ring;

R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkyl substituted with one or more hydroxyl groups, $-N(R^9)_2$, $-N(R^9)-S(O_2)$-alkyl, $-N(R^9)-S(O_2)$-aryl, $-N(R^9)-C(O)$-alkyl, $-N(R^9)-C(O)$-aryl, alkylene-O-alkyl, and -CN;

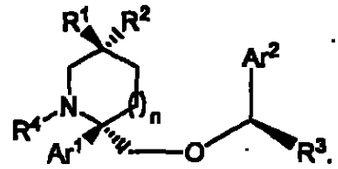
R^9 is selected from the group consisting of H, alkyl; and aryl, or each R^9, together with the nitrogen to which they are shown attached, form a heterocycloalkyl ring;

Ar^1 and Ar^2 are each independently selected from the group consisting of unsubstituted aryl and aryl substituted with 0 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, -CN, -OH, and $-NO_2$;

n is 0, 1, or 2; and

m is 1, 2, or 3.

2. The compound according to claim 1, wherein the compound of Formula I has the following structure:



153

3. The compound according to claim 1, wherein:
R^3 is alkyl;
R^4 is H;
Ar^1 is substituted or unsubstituted phenyl;
Ar^2 is substituted or unsubstituted phenyl; and
n is 1.

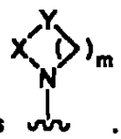
4. The compound according to claim 2, wherein:
R^3 is alkyl;
R^4 is H;
Ar^1 is unsubstituted phenyl;
Ar^2 is substituted phenyl; and
n is 1.

5. The compound according to claim 1, wherein:
R^3 is alkyl;
R^4 is H;
Ar^1 is monosubstituted phenyl;
Ar^2 is substituted phenyl; and
n is 1.

6. The compound according to claim 4, wherein:
Ar^2 is 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl, 3,5-bis(fluoro)phenyl, 3,5-bis(chloro)phenyl, 3,5-bis(methyl)phenyl, or 3,5-bis(methoxy)phenyl.

7. The compound according to claim 6, wherein:
R^3 is $-CH_3$.

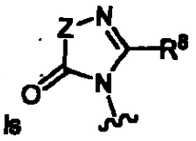
8. The compound according to claim 7, wherein:



one of R^1 or R^2 is  .

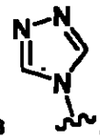
154

9. The compound according to claim 7, wherein:



one of R^1 or R^2 is

10. The compound according to claim 7, wherein:



one of R^1 or R^2 is

11. The compound according to claim 7, wherein:
one of R^1 or R^2 is –CN.

12. The compound according to claim 8, wherein:
X is $-S(O_2)-$;
Y is $-CH_2-$; and
m is 2.

13. The compound according to claim 8, wherein:
X is –C(O)-;
Y is $-CH_2-$; and
m is 2.

14. The compound according to claim 8, wherein:
X is –C(O)-;
Y is $-CH_2-$; and
m is 3.

15. The compound according to claim 8, wherein:
X is –C(O)-;
Y is –O-; and
m is 2.

155

16. The compound according to claim 8, wherein:
X is –C(O)-;
Y is –CH_2-; and
m is 1.

17. The compound according to claim 8, wherein:
X is –C(O)-;
Y is –NH-C(O)-; and
m is 1.

18. The compound according to claim 9, wherein:
Z is –NH-; and
R^8 is H.

19. The compound according to claim 9, wherein:
Z is –NH-; and
R^8 is -NH-S(O_2)-CH_3.

20. The compound according to claim 9, wherein:
Z is –NH-; and
R^8 is -CH_2-OH.

21. The compound according to claim 9, wherein:
Z is –NH-; and
R^8 is -CH_2-O-CH_3.

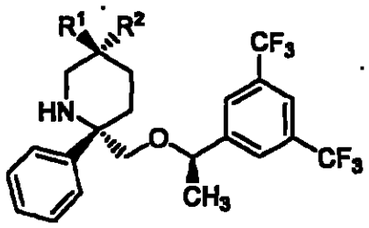
22. The compound according to claim 9, wherein:
Z is –NH-; and
R^8 is -NH_2.

23. The compound according to claim 9, wherein:
Z is  ; and

R^6 is H.

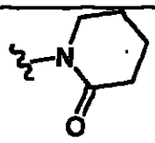
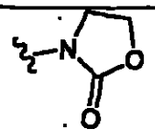
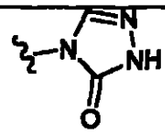
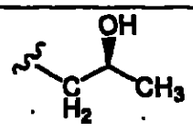
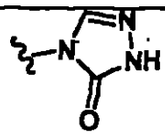
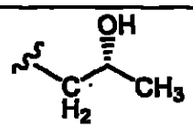
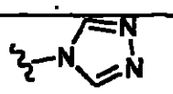
24. The compound according to claim 9, wherein:
Z is $-C(CH_3)_2-$; and
R^6 is H.

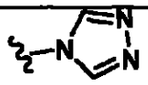
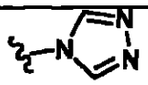
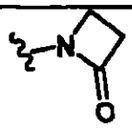
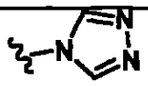
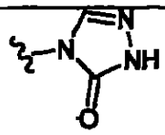
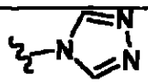
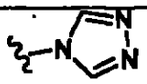
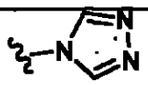
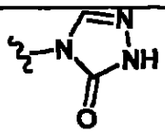
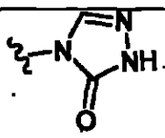
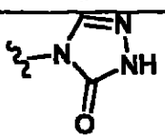
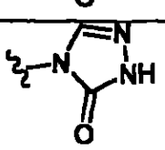
25. The compound according to claim 1, having the Formula IB

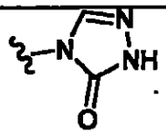
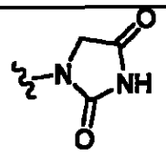
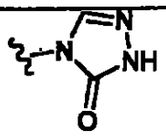
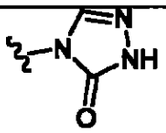
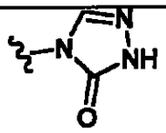
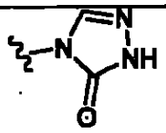
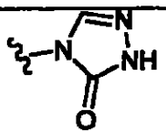
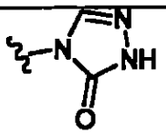
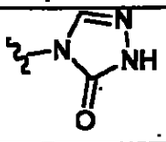
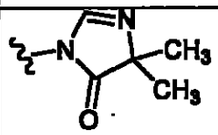


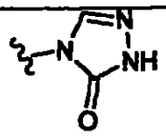
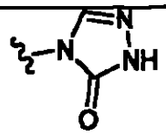
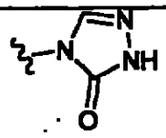
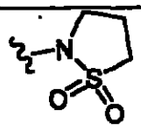
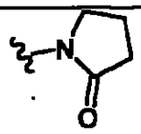
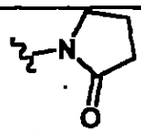
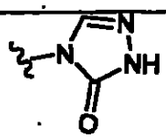
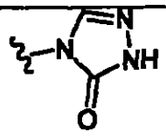
(IB) ;

wherein R^1 and R^2 are selected from the group consisting of:

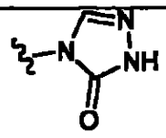
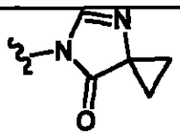
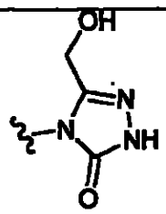
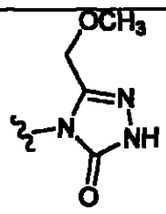
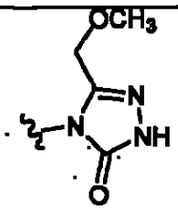
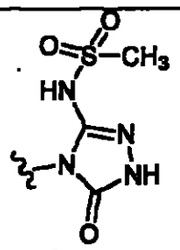
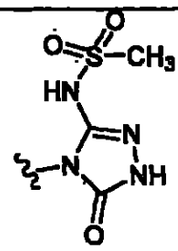
Compound	R^1	R^2
1		-CN
2		-CN
3		
4		
5		$-CH_2CN$
6	$-CH_3$	

Compound	R^1	R^2
7	-CN	
8	-C(O)-O-CH_3	
9		-CN
10	-C(O)-NH_2	
11		-$CH_2C(OH)(CH_3)_2$
12	-CH_2OH	
13		-CH_2OCH_3
14	-CH_2OCH_3	
15		-CH_2-NH-$S(O_2)$-CH_3
16		-$CH_2C(O)$-NH(CH_2CH_3)
17		-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3
18		-C(=N-OH)-CH_2CH_3

Compound	R^1	R^2
19		-C(O)-CH_2CH_3
20		-CH_2OCH_3
21		–C(O)-NH(CH_3)
22	–C(O)-NH(CH_3)	
23		–CH_2OH
24		-CH_2CH_2OH
25		-$CH_2CH_2CH_3$
26		-CH_2OCH_3
27	-CH_2OCH_3	
28		H

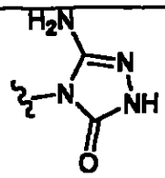
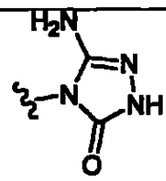
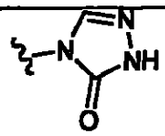
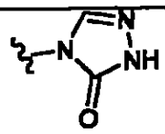
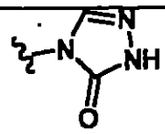
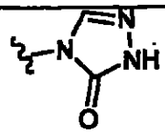
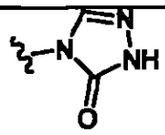
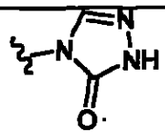
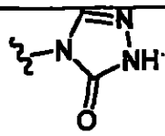
Compound	R^1	R^2
29		$-CH_2C(O)-NH_2$
30		$-CH_2-C(O)-CH_3$
31		$-CH_2-C(O)O-CH_3$
32		-CN
33		-CN
34	-CN	
35	-CN	
36	$-NH-S(O_2)-CH_3$	-CN
37	-CN	$-NH-S(O_2)-CH_3$
38		$-CH_2CN$
39	-CN	$-NH_2$
40	$-NH_2$	-CN
41	$-NH-C(O)-NH_2$	-CN

160

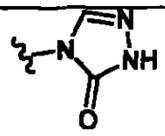
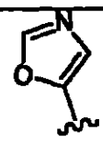
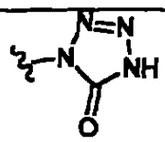
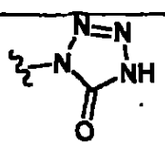
Compound	R^1	R^2
42		-CN
43		H
44		H
45		H
46	H	
47		H
48	H	

162

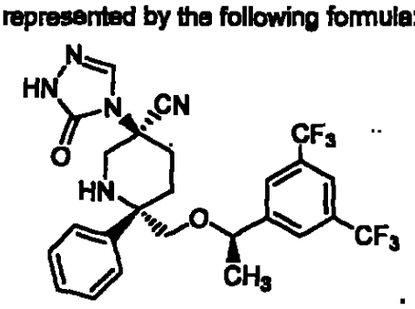
161

Compound	R^1	R^2
49		H
50	H	
51		-C(O)-NH_2
52		-C(=N-OCH_3)-CH_3
53		-C(O)-CH_3
54		-C(=N-OH)-CH_3
55		-C(O)OCH_3
56		-CH_2Cl
57		-CH_3

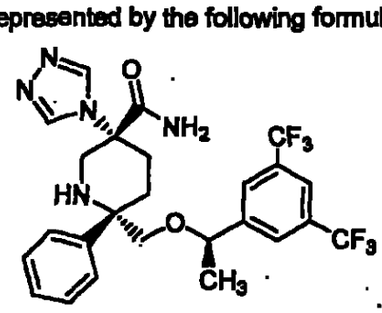
162

Compound	R^1	R^2
58		-C(=N-OCH$_3$)-CH$_2$CH$_3$
59	-NHC(O)CH$_3$	
60	H	
61		H

26. A compound represented by the following formula:

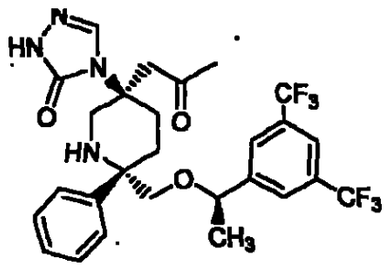


27. A compound represented by the following formula:

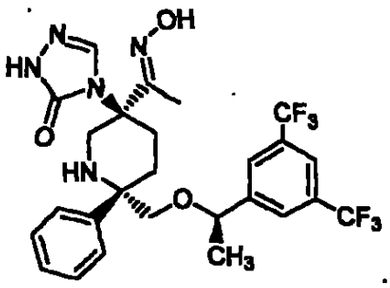


28. A compound represented by the following formula:

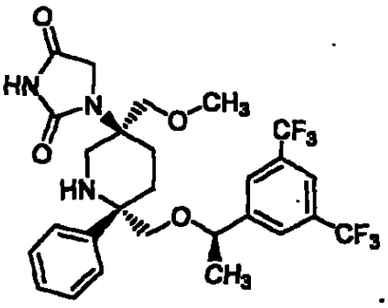
163



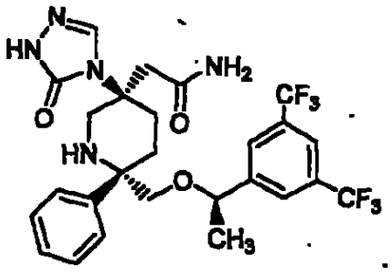
29. A compound represented by the following formula:



30. A compound represented by the following formula:

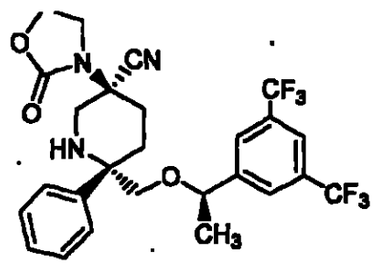


31. A compound represented by the following formula:

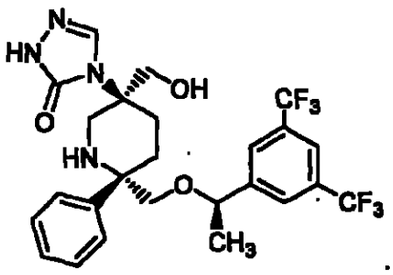


32. A compound represented by the following formula:

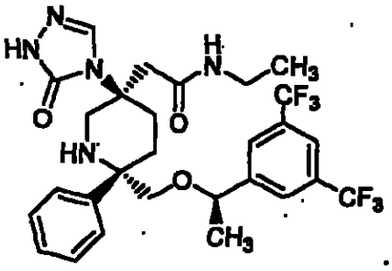
164



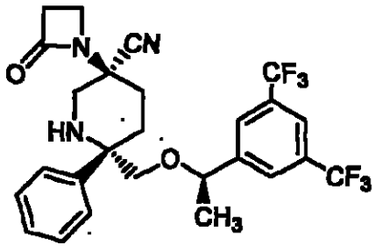
33. A compound represented by the following formula:



34. A compound represented by the following formula:



35. A compound represented by the following formula:



36. A pharmaceutical composition comprising:

at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

166

165

37. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, at least one serotonin reuptake inhibitor, and at least one compound of claim 1.

38. A method of treating a physiological disorder, symptom or disease, comprising:

administering to a patient in need thereof an effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof,

wherein the physiological disorder, symptom or disease is selected from the group consisting of respiratory diseases, inflammatory diseases, skin disorders, ophthalmalogical disorders, central nervous system conditions, depression, anxiety, phobia, bipolar disorder, addictions, alcohol dependence, psychoactive substance abuse, epilepsy, nociception, psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, AIDS related dementia, Towne's disease, stress related disorders, obsessive/compulsive disorders, eating disorders, bulimia, anorexia nervosa, binge eating, sleep disorders, mania, premenstrual syndrome, gastrointestinal disorders, atherosclerosis, fibrosing disorders, obesity, Type II diabetes, pain related disorders, headache, neuropathic pain, post-operative pain, chronic pain syndrome, bladder disorders, genitourinary disorders, cough, emesis, and nausea.

39. The method of claim 38, wherein the physiological disorder, symptom or disease is emesis, depression, anxiety or cough.

40. The method of claim 39, wherein the physiological disorder, symptom or disease is depression or anxiety.

41. The method of claim 39, wherein the physiological disorder, symptom or disease is emesis and/or nausea.

42. The method of claim 39, wherein the physiological disorder, symptom or disease is cough.

166

43. The method of claim 40, further comprising administering to the patient an effective amount of at least one anti-depressant agent and/or at least one anti-anxiety agent.

44. The method of claim 40, further comprising:

administering to the patient an effective amount of at least one selective serotonin reuptake inhibitor, and

wherein the physiological disorder, symptom or disease is depression.

45. A method for antagonizing an effect of a Substance P at a neurokinin-1 receptor site or for blocking at least one neurokinin-1 receptor, in a patient in need of such treatment, comprising administering to a patient an effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

46. The method according to claim 38, further comprising:

administering an effective amount of at least one active ingredient selected from the group consisting of other NK_1 receptor antagonists, selective serotonin reuptake inhibitors, dopamine receptor agonists, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists, serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids and inhibitors of multidrug resistance protein 5; and

wherein the physiological disorder, symptom or disease is selected from the group consisting of: a respiratory disease, depression, anxiety, phobia, bipolar disorder, alcohol dependence, psychoactive substance abuse, nociception, psychosis, schizophrenia, stress related disorder, obsessive/compulsive disorder, bulimia, anorexia nervosa, binge eating, sleep disorder, mania, premenstrual syndrome, gastrointestinal disorder, obesity, headache, neuropathic pain, post-operative pain, chronic pain syndrome, bladder disorder, genitourinary disorder, cough, emesis and nausea.

47. A method of treating emesis and/or nausea in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable

salt and/or solvate thereof in combination with an effective amount of at least one serotonin 5-HT_3 receptor antagonist and/or at least one glucocorticoid.

48. The method of claim 47, wherein the serotonin 5-HT_3 receptor antagonist is ondansetron and the glucocorticoid is dexamethasone.

49. A kit, comprising:

two or more separate containers in a single package, wherein each container comprises a pharmaceutical composition;

wherein a first container of said package comprises a first pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof in a pharmaceutically acceptable carrier,

a second container of said package comprises a second pharmaceutical composition comprising another therapeutic agent in a pharmaceutically acceptable carrier, and

the other therapeutic agent is selected from the group consisting of SSRIs, other types of NK_1 receptor antagonists, prostanoids, H_1 receptor antagonists, α-adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists, melanocortin receptor agonists, endothelin receptor antagonists, endothelin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, neutral metalloendopeptidase inhibitors, ETA antagonists, renin inhibitors, serotonin 5-HT_3 receptor antagonists, serotonin 5-HT_{2c} receptor agonists, nociceptin receptor agonists, glucocorticoids, rho kinase inhibitors, potassium channel modulators and inhibitors of multi-drug resistance protein 5.

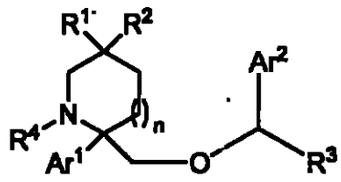
50. A purified compound according to claim 1.

168

168

ABSTRACT OF THE INVENTION

A compound having the general structure shown in Formula I:



(I)

or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof are useful in treating diseases or conditions mediated by NK_1 receptors, for example various physiological disorders, symptoms or diseases, including emesis, depression, anxiety and cough.

169

ANTAGONISTAS DE NK_1

Esta solicitud reclama como prioridad la Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/584.502, presentada el 1° de julio de 2004.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor neurokinin-1 (NK_1 o NK-1), composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para el tratamiento con dichos compuestos, para tratar enfermedades y cuadros causados por el receptor NK_1, incluyendo, por ejemplo, emesis, depresión, ansiedad y tos.

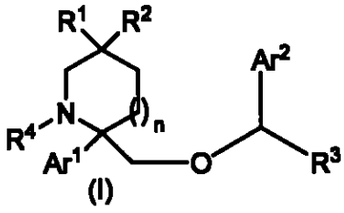
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las tachikininas son ligantes péptidos para los receptores neurokininos. Los receptores neurokininos, tales como NK_1, NK_2 y NK_3, tienen relación con una variedad de procesos biológicos. Pueden hallarse en los sistemas circulatorio y nervioso de un mamífero, así como en tejidos periféricos. En consecuencia, la modulación de estas clases de receptores ha sido estudiada para tratar o prevenir potencialmente diversos estados morbosos en mamíferos. Por ejemplo, se sabe que los receptores NK_1 están involucrados en el derrame microvascular y en la secreción de moco. Tipos representativos de antagonistas de receptor neurokinino y de los desórdenes que pueden ser tratados con ellos incluyen, por ejemplo, sueño, dolor, migraña, emesis, nocicepción e inflamación; véase, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses 6.329.401, 5.760.018, y 5.620.989, WO 95/19344, WO 94/13639, WO 94/10165, Wu y ot., Tetrahedron, (Tetraedro), 56, 6279-6290 (2000), Rombouts y ot., Tetrahedron, (Tetraedro) 59, 4721-4731 (2003), y Rogiers y ot., Tetrahedron, (Tetraedro) 57, 8971-8981 (2001).

Sería muy beneficioso contar con un antagonista de NK_1 que fuera potente, selectivo, y que poseyera propiedades terapéuticas y farmacológicas benéficas, y buena estabilidad metabólica. Sería también beneficioso contar con un antagonista de NK_1 que fuera efectivo en el tratamiento de una variedad de desórdenes, síntomas y enfermedades fisiológicos, al mismo tiempo que redujera los efectos colaterales. Esta invención proporciona tales antagonistas de NK_1.

SINTESIS DE LA INVENCION

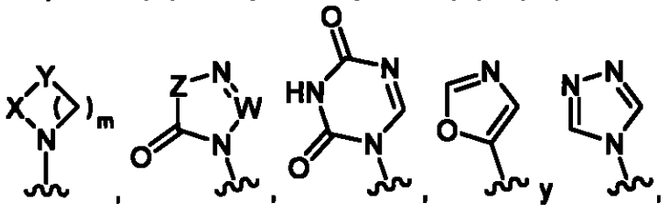
En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I

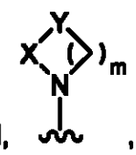


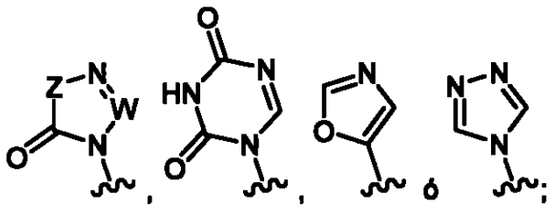
(I)

o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R^1 y R^2 son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituído con uno o más grupos hidroxilo, -CN, alquinilo, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)$-alquilo, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)_2$, -alquilén-CN, -cicloalquilén-CN, -alquilén-O-alquilo, -C(O)-alquilo, $-C(=N-OR^5)$-alquilo, $-C(O)-N(R^6)_2$, -C(O)-O-alquilo, -alquilén-C(O)-alquilo, -alquilén-C(O)-O-alquilo, $-alquilén-C(O)-N(R^6)_2$,



con la condición de que por lo menos uno de R^1 y R^2 es –CN,  ,

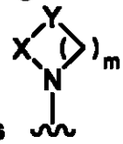


W es $=C(R^5)-$ o $=N-$;

X es $-C(O)-$ o $-S(O_2)-$;

Y es seleccionado del grupo que consiste en $-CH_2-$, -O-, y $-N(R^6)-C(O)-$, con la condición de que:

(a) el átomo de nitrógeno de $-N(R^6)-C(O)-$ está ligado a X, y

(b) si R^1 y /o R^2 es  e Y es –O-, X no es $-S(O_2)-$;

Z es $-C(R^7)_2-$, $-N(R^6)-$, u –O-;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste en H, $-CH_2OR^5$, y alquilo;

R^4 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo , arilo, acilo, aroilo, alquilsulfonilo, y arilsulfonilo;

R^5 es H o alquilo;

R^6 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y arilo;

cada R^7 es independientemente H o alquilo; o

cada R^7, junto con el carbono anular al cual se los ve ligados, forma un anillo cicloalquileno;

R^8 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituído con uno o más grupos hidroxilo, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)$-alquilo, $-N(R^6)-S(O_2)$-arilo, $-N(R^6)-C(O)$-alquilo, $-N(R^6)-C(O)$-arilo, alquilén-O-alquilo, y -CN;

R^9 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, y arilo, o cada R^9, junto con el nitrógeno al cual se los ve ligados, forma un anillo heterocicloalquilo;

Ar^1 y Ar^2 son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo no sustituído y arilo sustituído con 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo, haloalcoxilo, -CN, -OH, y $-NO_2$;

n es 0, 1, o 2; y

m es 1, 2, o 3.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o a una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y a por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención se refiere a un kit que comprende dos o más contenedores en un empaque único, en donde cada contenedor en el empaque comprende una composición farmacéutica. Por lo menos un contenedor del empaque comprende una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo menos otro contenedor en el empaque comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas del kit pueden usarse en combinación.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para afectar un receptor NK_1 en un paciente. El método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

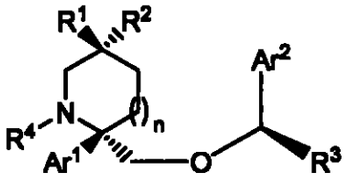
En otra realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de cuadros o enfermedades causadas por un receptor NK_1 (o sea, una enfermedad asociada con un receptor NK_1, o una enfermedad que involucra un receptor NK_1 en alguna parte del proceso de la enfermedad) en un paciente que necesita dicho tratamiento. El método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otros aspectos y ventajas de la invención surgirán de la siguiente descripción en detalle y de las reivindicaciones.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En una primera realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o a un solvato y/o sal del mismo, según se describe en la presente.

En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura IA:



(IA)

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^3 es alquiloC_{1-6};

R^4 es H;

Ar^1 es fenilo;

Ar^2 es un fenilo sustituído con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC_{1-6}, alcoxiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, -CN, y $-NO_2$; y

n es 1.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^3 es alquilo;

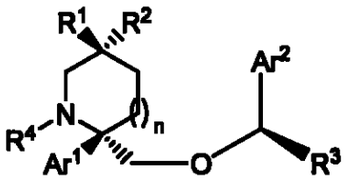
R^4 es H;

Ar^1 es fenilo;

Ar^2 es fenilo sustituído con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC_{1-6}, alcoxiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, -CN, y -NO_2; y

n es 1.

En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura IA:



(IA) ;

R^3 es alquiloC_{1-6};

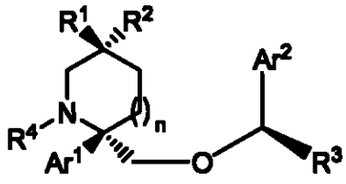
R^4 es H;

Ar^1 es fenilo;

Ar^2 es fenilo sustituído con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC_{1-6}, alcoxiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, -CN, y -NO_2; y

n es 1.

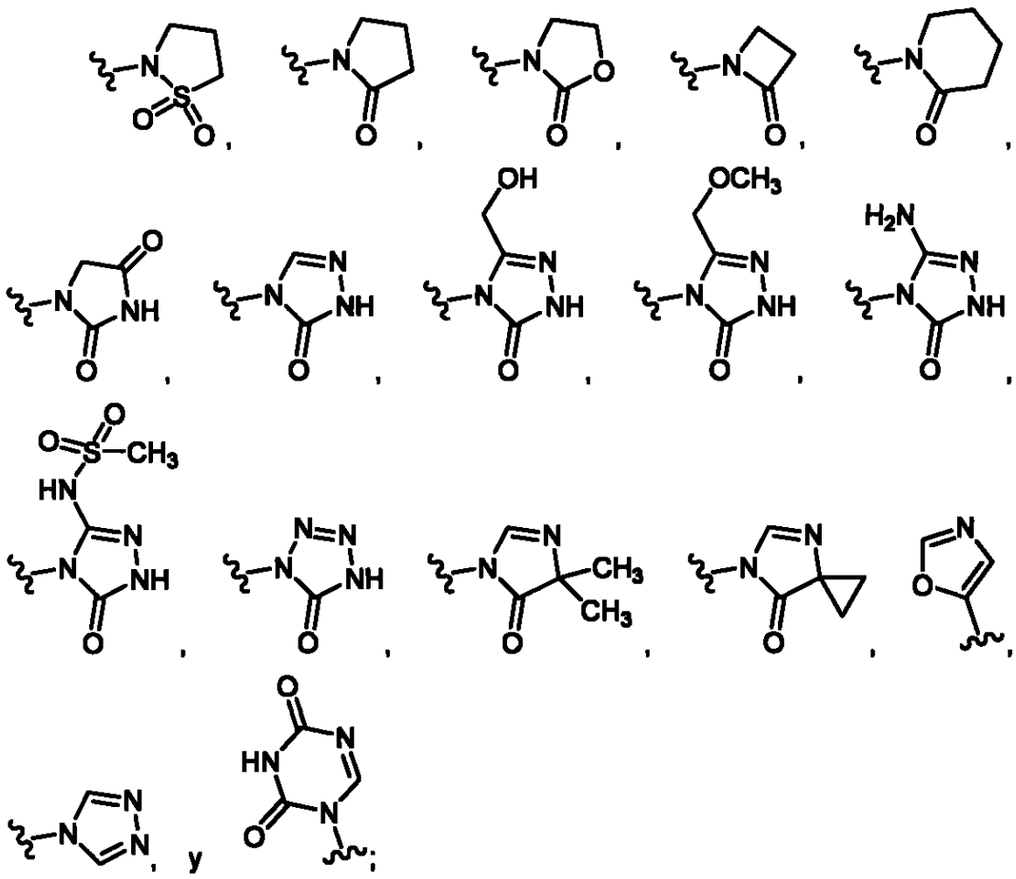
En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura IA:



(IA)

en donde R^1 y R^2 son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -CH_2Cl, -CH_2F, -$CHCl_2$, -CHF_2,

$-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-NH_2$, $-NH-S(O_2)-CH_3$, $-NH-C(O)-NH_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)-CH_2CH_3$, $-C(=N-OH)-CH_3$, $-C(=N-OH)-CH_2CH_3$, $-C(=N-OCH_3)-CH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(CH_3)$, $-C(O)-O-CH_3$ o $-C(O)-O-CH_2CH_3$, $-CH_2-C(O)-CH_3$, $-CH_2-C(O)O-CH_3$, $-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$, $-CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2C(O)-NH_2$,



R^3 es $-CH_3$;

R^4 es H;

Ar^1 es fenilo;

127
176

Ar^2 es fenilo sustituído con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC_{1-6}, alcoxiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, -CN, y $-NO_2$; y

n es 1.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Ar^1 es fenilo no sustituído o fenilo sustituído con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, Br, -OH, alquiloC_{1-6}, alcoxiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, -CN, y $-NO_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Ar^1 es fenilo no sustituído.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Ar^2 es fenilo no sustituído o fenilo sustituído con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, Br, -OH, alquiloC_{1-6}, alcoxiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, -CN, y $-NO_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Ar^2 es fenilo sustituído.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Ar^2 es 3,5-bis(trifluormetil)fenilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es un alquiloC_{1-6}, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es un haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es un alquiniloC_{2-6}, por ejemplo $-C\equiv C-H$, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2CH_3$, etc.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es un alquiloC_{1-6} sustituído con uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, o $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es –CN o alquilénC_{1-6}-CN, por ejemplo $-CH_2CN$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es $-NH_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es $-NH-S(O_2)$-alquiloC_{1-6}, por ejemplo $-NH-S(O_2)-CH_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es $-NH-C(O)-NH_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es alquilén C_{1-6}-O-alquiloC_{1-6}, por ejemplo $-CH_2OCH_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es -C(O)-alquilo C_{1-6}, por ejemplo $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)-CH_2CH_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es -C(=N-OH)-alquiloC_{1-6} o -C(=N-O-alquilC_{1-6})-alquiloC_{1-6}, por ejemplo $-C(=N-OH)-CH_3$, $-C(=N-OH)-CH_2CH_3$, o $-C(=N-OCH_3)-CH_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es -C(O)-NH(alquilC_{1-6}), -C(O)-N(alquilC_{1-6})$_2$, -C(O)-NH(arilC_{6-10}), -C(O)-N(arilC_{6-10})$_2$, -C(O)-N(alquilC_{1-6})(arilC_{6-10}), o $-C(O)-NH_2$, por ejemplo $-C(O)-NH_2$ o $-C(O)-NH(CH_3)$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es -C(O)-O-alquiloC_{1-6}, por ejemplo $-C(O)-O-CH_3$ o $-C(O)-O-CH_2CH_3$.

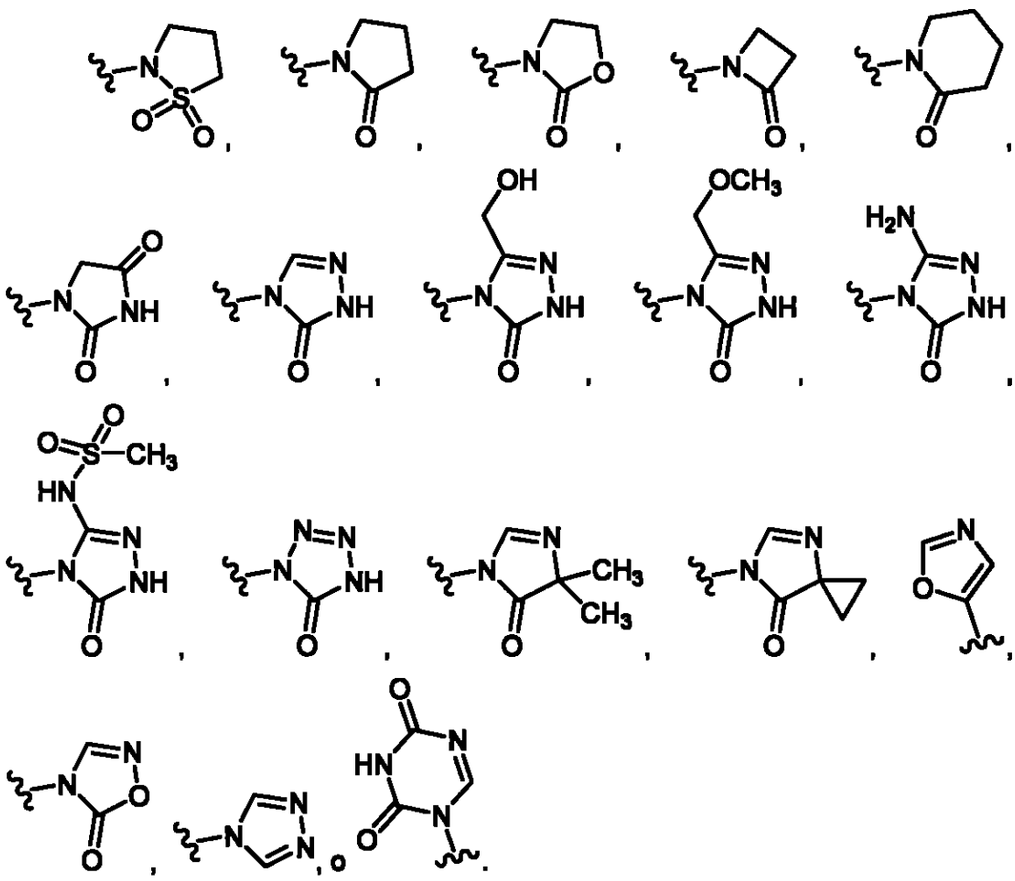
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es alquilén C_{1-6}-C(O)-alquiloC_{1-6}, por ejemplo $-CH_2-C(O)-CH_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es alquilén C_{1-6}-C(O)-O-alquiloC_{1-6}, por ejemplo $-CH_2-C(O)O-CH_3$ o $-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$.

178

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es -alquilén C_{1-6}-C(O)-NH_2, –alquilénC_{1-6}-C(O)-NH(alquilC_{1-6}), –alquilénC_{1-6}-C(O)-N(alquilC_{1-6})$_2$, –alquilénC_{1-6}-C(O)-NH(arilC_{6-10}), –alquilénC_{1-6}-C(O)-N(arilC_{6-10})$_2$, o –alquilén C_{1-6}-C(O)-N(alquilC_{1-6})(arilC_{6-10}), por ejemplo –CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3) o –CH_2C(O)-NH_2.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es uno de:



En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es H.

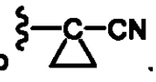
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es un alquiloC_{1-6}, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es un haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es un alquiniloC_{2-6}, por ejemplo $-C\equiv C-H$, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2CH_3$, etc.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es un alquiloC_{1-6} sustituido con uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, o $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es –CN o -alquilénC_{1-6}-CN, por ejemplo $-CH_2CN$ o $-C(CH_3)_2CN$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es –cicloalquilén C_{3-6}-CN, por ejemplo  .

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-NH_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es NH-$S(O_2)$-alquiloC_{1-6}, -N(alquilC_{1-6})-$S(O_2)$-alquiloC_{1-6} o –N(aril C_{6-10})-$S(O_2)$-alquiloC_{1-6} por ejemplo -NH-$S(O_2)$-CH_3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es -NH-C(O)-NH_2.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es -alquilén C_{1-6}-O-alquiloC_{1-6}, por ejemplo $-CH_2OCH_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es -C(O)-alquilo C_{1-6}, por ejemplo $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)-CH_2CH_3$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es -C(=N-OH)-alquiloC_{1-6} o -C(=N-O-alquilC_{1-6})-alquiloC_{1-6}, por ejemplo -C(=N-OH)-CH_3, -C(=N-OH)-CH_2CH_3, o -C(=N-OCH_3)-CH_3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es -C(O)-NH(alquilC_{1-6}), -C(O)-N(alquilC_{1-6})$_2$, -C(O)-NH(arilC_{6-10}), -C(O)-N(arilC_{6-10})$_2$,

-C(O)-N(alquilC_{1-6})(arilC_{6-10}), o –C(O)-NH_2, por ejemplo –C(O)-NH_2 o –C(O)-NH(CH_3).

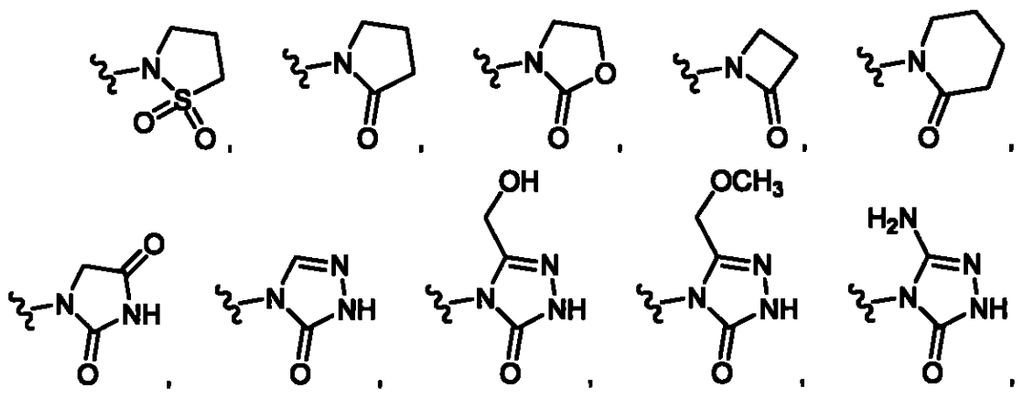
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es -C(O)-O-alquiloC_{1-6}, por ejemplo -C(O)-O-CH_3 o -C(O)-O-CH_2CH_3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es -alquilén C_{1-6}-C(O)-alquiloC_{1-6}, por ejemplo –CH_2-C(O)-CH_3.

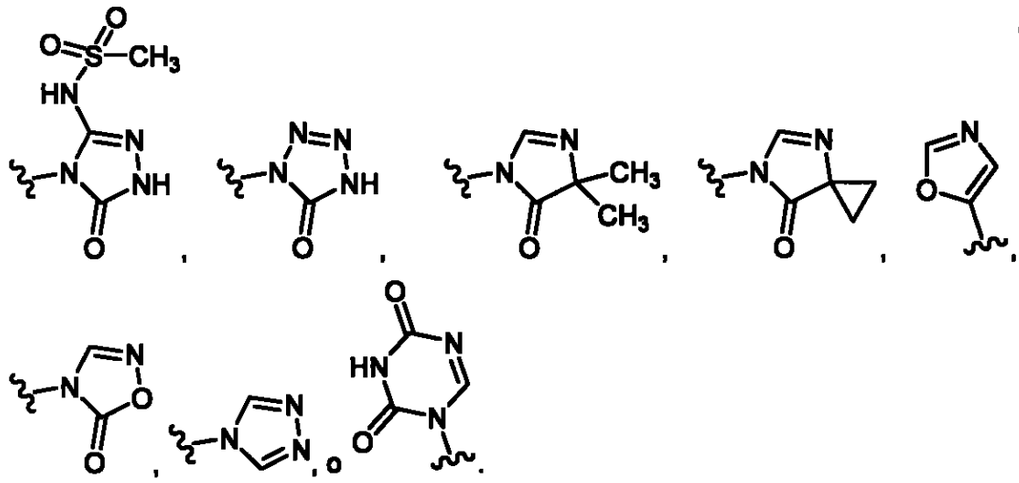
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es -alquilén C_{1-6}-C(O)-O-alquiloC_{1-6}, por ejemplo –CH_2-C(O)O-CH_3 o -CH_2-C(O)O-CH_2CH_3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es –alquilén C_{1-6}-C(O)-NH_2, –alquilénC_{1-6}-C(O)-NH(alquilC_{1-6}), –alquilénC_{1-6}-C(O)-N(alquil C_{1-6})$_2$, –alquilénC_{1-6}-C(O)-NH(arilC_{6-10}), –alquilénC_{1-6}-C(O)-N(arilC_{6-10})$_2$, o –alquilénC_{1-6}-C(O)-N(alquilC_{1-6})(arilC_{6-10}), por ejemplo –CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3) o –CH_2C(O)-NH_2.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^2 es uno de:



181



En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^3 es un alquiloC_{1-6}, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es alquiloC_{1-6}, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es cicloalquiloC_{3-6}, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es heterocicloalquiloC_{3-6}, por ejemplo pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, o piperidinilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es heteroariloC_{5-12}, por ejemplo benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furanilo, indolilo, isoquinolilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiofenilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, o tiadiazolilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es ariloC_{6-10}, por ejemplo fenilo o naftilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es aciloC$_{1-6}$, por ejemplo –C(O)CH_3, -C(O)CH_2CH_3, -C(O)$CH_2CH_2CH_3$, -C(O)$CH(CH_3)_2$, -C(O)$C(CH_3)_3$, o -C(O)$CH_2CH(CH_3)_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es aroiloC$_{6-10}$, por ejemplo benzoilo o naftoilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es alquilsulfonilo C$_{1-6}$, por ejemplo –S(O_2)CH_3 o –S(O_2)CH_2CH_3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^4 es arilsulfoniloC$_{6-10}$, por ejemplo –S(O_2)-fenilo o –S(O_2)-naftilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^5 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^5 es alquiloC$_{1-6}$, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^6 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^6 es alquiloC$_{1-6}$, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^6 es cilcoalquiloC$_{3-6}$, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

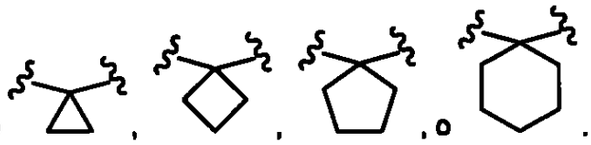
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^6 es ariloC$_{6-10}$, por ejemplo fenilo o naftilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^7 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^7 es alquiloC$_{1-6}$, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, y n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R^7, junto con el átomo de carbono al cual se los ve ligados, forma un anillo cicloalquiloC$_{3-6}$, por

183

ejemplo  .

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es alquiloC$_{1-6}$, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, y n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -NH-S(O_2)-alquiloC$_{1-6}$, -N(alquilC$_{1-6}$)-S(O_2)-alquiloC$_{1-6}$ o –N(arilC$_{6-10}$)-S(O_2)-alquiloC$_{1-6}$ por ejemplo -NH-S(O_2)-CH_3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -NH-S(O_2)-ariloC_{6-10}, -N(alquilC$_{1-6}$)-S(O_2)-ariloC_{6-10} o –N(arilC$_{6-10}$)-S(O_2)-ariloC_{6-10}, por ejemplo -NH-S(O_2)-fenilo o -NH-S(O_2)-4-metilfenilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -NH-C(O)-alquiloC$_{1-6}$, -N(alquilC$_{1-6}$)-C(O)-alquiloC$_{1-6}$ o –N(arilC$_{6-10}$)-C(O)-alquilo C$_{1-6}$, por ejemplo -NH-S(O_2)-CH_3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -NH-C(O)-ariloC_{6-10}, -N(alquilC$_{1-6}$)-C(O)-ariloC_{6-10} o –N(arilC$_{6-10}$)-C(O)-arilC$_{6-10}$, por ejemplo -NH-C(O)-fenilo o -NH-C(O)-4-metilfenilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -alquilén C$_{1-6}$-O-alquiloC$_{1-6}$, por ejemplo -CH_2OCH_3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es un alquiloC$_{1-6}$ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo –CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH(OH)CH_3$, o -$CH_2C(OH)(CH_3)_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es –CN.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 es –NH_2, -N(alquilC$_{1-6}$)$_2$, -NH(alquilC$_{1-6}$), -N(arilC$_{6-10}$)$_2$, -NH(arilC$_{6-10}$), -N(cicloalquilC$_{3-6}$)$_2$,

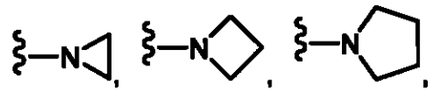
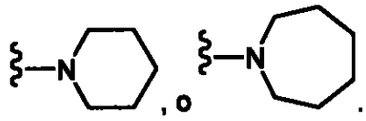
-NH(cicloalquilC$_{3-6}$), -N(alquilC$_{1-6}$)(arilC$_{6-10}$), -N(cicloalquilC$_{1-6}$)(arilC$_{6-10}$), o -N(cicloalquilC$_{1-6}$)(alquilC$_{1-6}$).

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^9 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^9 es alquiloC$_{1-6}$, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^9 es ariloC$_{6-10}$, por ejemplo fenilo o naftilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R^9 junto con el átomo de nitrógeno al cual se los ve ligados, forma un anilo heterocicloalquiloC$_{1-6}$.

Por ejemplo –N(R^9)$_2$ forma uno de  ,  , o .

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X es –C(O)-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X es -S(O_2)-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Y es –CH_2-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Y es –O-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Y es -N(H)-C(O)-, -N(alquilC$_{1-6}$)-C(O)-, o -N(arilC$_{6-10}$)-C(O)-, por ejemplo -N(H)-C(O)-, -N(CH_3)-C(O)-, o -N(fenil)-C(O)-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Z es –CH_2-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Z es –C(alquilC$_{1-6}$)$_2$ o –CH(alquilC$_{1-6}$), por ejemplo –C(CH_3)$_2$- o –CH(CH_3)-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Z es –NH-.

185

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Z es –N(alquilC_{1-6})-, por ejemplo –N(CH_3)- o –N(CH_2CH_3)-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Z es -N(arilC_{6-10})-, por ejemplo –N(fenil)- o –N(naftil)-.

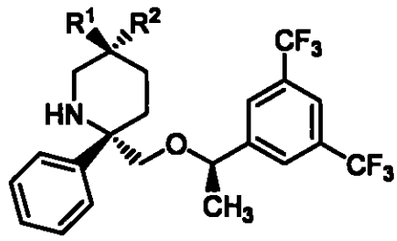
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Z es –O-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, n es 0.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, n es 1.

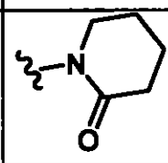
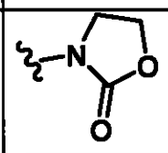
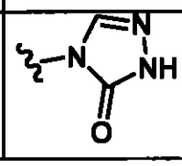
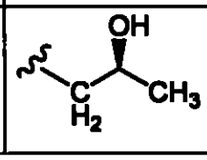
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, n es 2.

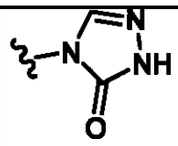
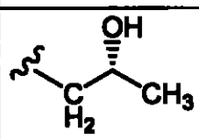
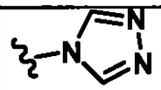
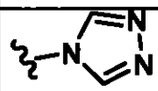
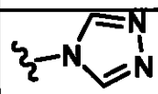
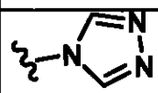
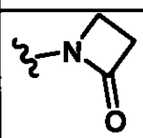
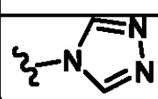
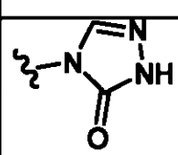
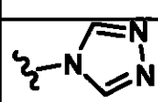
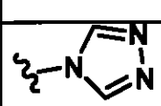
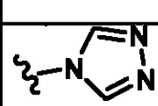
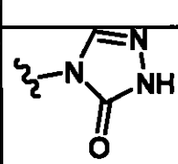
En otra realización más, los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura IB:

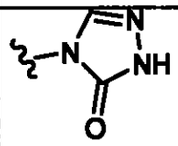
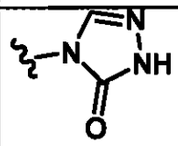
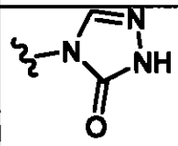
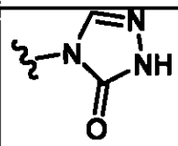
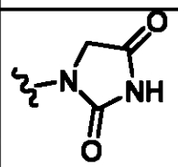
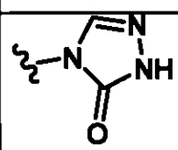
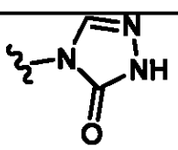
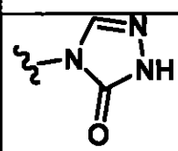
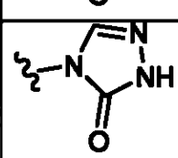


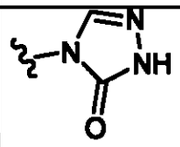
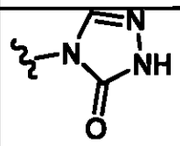
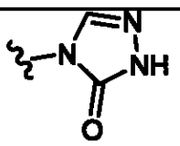
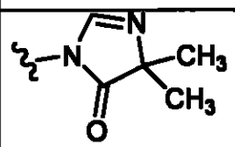
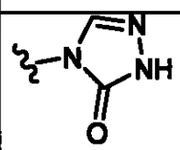
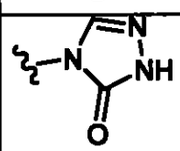
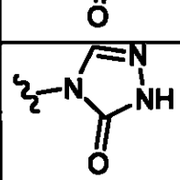
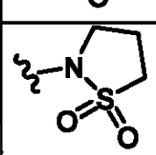
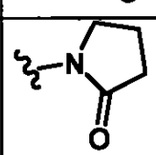
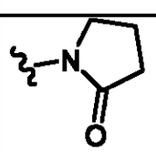
(IB) ;

en donde cada R^1 y R^2 son como se ilustra en la siguiente Tabla I:

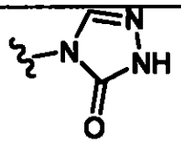
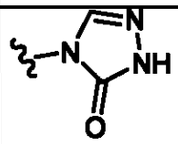
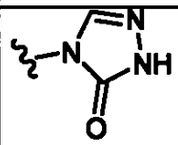
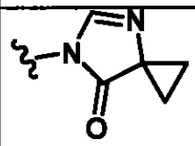
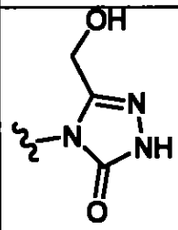
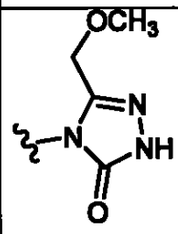
Compuesto	R^1	R^2
1		-CN
2		-CN
3		

Compuesto	R^1	R^2
4		
5		$-CH_2CN$
6	$-CH_3$	
7	-CN	
8	$-C(O)-O-CH_3$	
9		-CN
10	$-C(O)-NH_2$	
11		$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$
12	$-CH_2OH$	
13		$-CH_2OCH_3$
14	$-CH_2OCH_3$	
15		$-CH_2-NH-S(O_2)-CH_3$

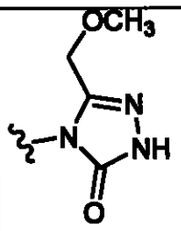
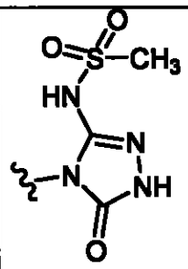
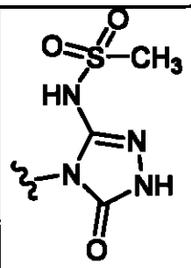
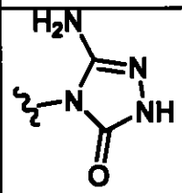
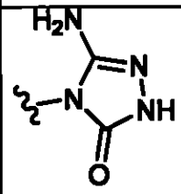
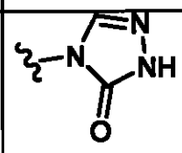
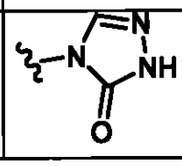
Compuesto	R^1	R^2
16		$-CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3)$
17		$-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$
18		$-C(=N-OH)-CH_2CH_3$
19		$-C(O)-CH_2CH_3$
20		$-CH_2OCH_3$
21		$-C(O)-NH(CH_3)$
22	$-C(O)-NH(CH_3)$	
23		$-CH_2OH$
24		$-CH_2CH_2OH$

Compuesto	R^1	R^2
25		$-CH_2CH_2CH_3$
26		$-CH_2OCH_3$
27	$-CH_2OCH_3$	
28		H
29		$-CH_2C(O)-NH_2$
30		$-CH_2-C(O)-CH_3$
31		$-CH_2-C(O)O-CH_3$
32		-CN
33		-CN
34	-CN	

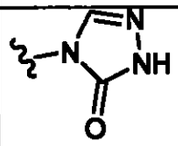
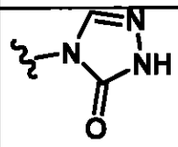
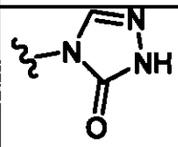
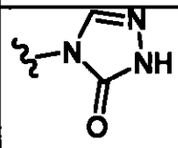
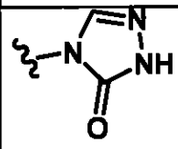
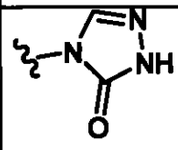
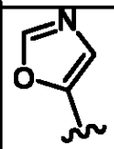
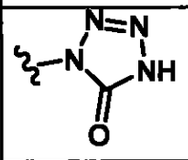
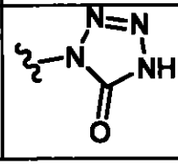
189

Compuesto	R^1	R^2
35	-CN	
36	$-NH-S(O_2)-CH_3$	-CN
37	-CN	$-NH-S(O_2)-CH_3$
38		$-CH_2CN$
39	-CN	$-NH_2$
40	$-NH_2$	-CN
41	$-NH-C(O)-NH_2$	-CN
42		-CN
43		H
44		H
45		H

190

Compuesto	R^1	R^2
46	H	
47		H
48	H	
49		H
50	H	
51		-C(O)-NH_2
52		-C(=N-OCH_3)-CH_3

191

Compuesto	R^1	R^2
53		–C(O)-CH_3
54		-C(=N-OH)-CH_3
55		-C(O)OCH_3
56		-CH_2Cl
57		-CH_3
58		-C(=N-OCH_3)-CH_2CH_3
59	-NHC(O)CH_3	
60	H	
61		H

En otra realización más, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad (o desorden o cuadro) en un paciente que necesita tal tratamiento, en donde la enfermedad es una de las siguientes: (1) enfermedades respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, bronquitis, pneumonía, asma, alergia, tos y broncoespasmo), (2) enfermedades inflamatorias (por ejemplo artritis y psoriasis), (3) desórdenes de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica y dematitis por contacto), (4) desórdenes oftalmológicos (por ejemplo, retinitis, hipertensión ocular y cataratas), (5) cuadros del sistema nervioso central, tales como depresiones (por ejemplo, depresión neurótica), ansiedad (por ejemplo, desórdenes de la ansiedad general, ansiedad social y ansiedad por pánico), fobias (por ejemplo, fobia social) y desorden bipolar, (6) adicciones (por ejemplo, dependencia al alcohol y abuso de sustancias psicoactivas), (7) epilepsia, (8) nocicepción, (9) psicosis, (10) esquizofrenia, (11) Mal de Alzheimer, (12) demencia relacionada con el SIDA, (13) enfermedad de Towne, (14) desórdenes relacionados con el estrés (por ejemplo, desorden por estrés postraumático), (15) desórdenes obsesivo-compulsivos, (16) desórdenes de la alimentación (por ejemplo, bulimia, anorexia nerviosa y exceso en la alimentación), (17) desórdenes del sueño, (18) manía, (19) síndrome premenstrual, (20) desórdenes gastrointestinales (por ejemplo, síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohn, colitis y emesis), (21) ateroesclerosis, (22) fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar), (23) obesidad, (24) Diabetes Tipo II, (25) desórdenes relacionados con el dolor (por ejemplo, dolores de cabeza, tales como migrañas, dolor neuropático, dolor post-quirúrgico y síndromes de dolor crónico), (26) desórdenes genitourinarios y de la vesícula (por ejemplo, cistitis intersticial e incontinencia urinaria), (27) emesis (por ejemplo inducida por quimioterapia (por ejemplo, inducida por cisplatin, doxorubicin y taxane), inducida por radiación, enfermedades de la movilidad, inducida por etanol y náusea postquirúrgica y

193

vómitos), y (28) náusea, y que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ejemplo, un) compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad (o desorden o cuadro) en un paciente que necesita tal tratamiento, en donde la enfermedad es una de las siguientes: enfermedades respiratorias (por ejemplo tos), depresión, ansiedad, fobia, desorden bipolar, dependencia al alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, desórdenes relacionados con el estrés, desorden obsesivo-compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa, alimentación excesiva, desórdenes del sueño, mania, síndrome premenstrual, desórdenes gastrointestinales, obesidad, desórdenes relacionados con el dolor (por ejemplo, dolores de cabeza, tales como migrañas, dolor neuropático, dolor post-quirúrgico y síndromes de dolor crónico), desórdenes de la vesícula, desórdenes genitourinarios, emesis y náusea, y que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o desorden o cuadro) en donde hay derrame microvascular y secreción de moco en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar desórdenes relacionados con asma, emesis, náusea, depresiones, ansiedades, tos y dolor en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un

compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar emesis, depresión, ansiedad y tos en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para antagonizar el efecto de una Sustancia P en un sitio receptor neurokinin-1 en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para bloquear receptores NK_1 en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar la depresión y/o ansiedad en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de uno o más compuestos de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes antidepresivos y/o uno o más agentes ansiolíticos.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o desorden o cuadro) causada por un receptor NK1 en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de uno o más compuestos de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en

R6
195

combinación con una cantidad efectiva de uno o más inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina ("SSRIs").

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar la depresión y/o ansiedad en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de uno o más compuestos de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o más inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o desorden o cuadro) causada por el receptor NK1 en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas del receptor NK_1 (por ejemplo antagonistas del receptor NK_1 distintos de aquellos correspondientes a la Fórmula I de la presente invención), prostanoides, antagonistas del receptor H_1 agonistas del receptor α-adrenérgico, agonistas del receptor de dopamina, agonistas del receptor melanocortina, antagonistas del receptor endotelina, inhibidores de la enzima conversora de endotelina, antagonistas del receptor angiotensina II, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutral, antagonistas ET_A, inhibidores de renín, antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3 (por ejemplo, ondansetron), agonistas del receptor serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor nociceptín, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), inhibidores de rho kinasa, moduladores del canal de potasio e inhibidores de proteína 5 resistente a drogas múltiples.

196

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o desorden o cuadro) causada por NK_1en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: prostanoides, tales como prostaglandín E1; agonistas α-adrenérgicos, tales como mesilato de fentolamina; agonistas del receptor dopamina, tales como apomorfina; antagonistas de angiotensina II, tales como losartan, irbesartan, valsartan y candesartan; antagonistas ET_A tales como bosentan y ABT-627; antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3 tales como ondansetron; y glucocorticoides, tales como dexametasona.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o desorden o cuadro) causada por NK_1 en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas del receptor NK_1, SSRIs, agonistas del receptor dopamina, antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3, agonistas del receptor serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor nociceptín, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 resistente a múltiples drogas.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un método para tratar emesis, náusea y/o vómitos en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos

un antagonista del receptor serotonina 5-HT_3 (por ejemplo, ondansetron) y/o por lo menos un glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona).

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en contenedores separados en un empaque único, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar una enfermedad (o desorden o cuadro) causada por el receptor NK_1 en donde un contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en donde, uno de los contenedores comprende una composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo el agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: SSRIs, otros tipos de antagonistas del receptor NK_1, prostanoides, antagonistas del receptor H_1 agonistas del receptor α-adrenérgico, agonistas del receptor dopamina, agonistas del receptor melanocortina, antagonistas del receptor endotelina, inhibidores de la enzima conversora de endotelina, antagonistas del receptor angiotensina II, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutral, antagonistas ET_A, inhibidores de renín, antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3, agonistas del receptor serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor nociceptín, glucocorticoides, inhibidores de rho kinasa, moduladores del canal de potasio e inhibidores de proteína 5 resistente a drogas múltiples.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en contenedores separados en un empaque único, composiciones farmacéuticas para ser usadas en combinación para tratar la depresión y/o ansiedad, en donde un contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I

198

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde uno de los contenedores comprende una composición farmacéutica que comprende un agente antidepresivo en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o en donde, otro de los contenedores comprende una composición farmacéutica que comprende un agente ansiolítico en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en contenedores separados en un empaque único, composiciones farmacéuticas para ser usadas en combinación para tratar una enfermedad causada por el receptor NK_1, en donde un contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde otro contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende un SSRI en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en contenedores separados en un empaque único, composiciones farmacéuticas para ser usadas en combinación para tratar la depresión y/o ansiedad, en donde un contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde otro contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende un SSRI en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en contenedores separados en un empaque único, composiciones farmacéuticas para ser usadas en combinación para tratar la

199

emesis y/o náusea, en donde un contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde otro contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor serotonina 5-HT_3 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o en donde, otro contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende un glucocorticoide en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización adicional, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en contenedores separados en un empaque único, composiciones farmacéuticas para ser usadas en combinación para tratar la emesis y/o náusea, en donde un contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde otro contenedor comprende ondansetron y/o en donde otro contenedor comprende dexametasona.

Otro aspecto de la invención provee un kit que comprende, en contenedores separados en un empaque único, composiciones farmacéuticas para ser usadas en combinación en el tratamiento de un enfermedad causada por el receptor NK_1, en donde un contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en el que, otro contenedor comprende una composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo el agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas del receptor NK_1, SSRIs, agonistas del receptor de dopamina, antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3, agonistas del receptor serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor

200

nociceptín, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 resistente a múltiples drogas.

Excepto en donde se establezca lo contrario, las siguientes definiciones se aplican en toda la memoria y reivindicaciones. Cuando una variable aparece más de una vez en cualquier porción, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas pueden usarse indistintamente para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de que un término sea usado en forma aislada o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. En consecuencia, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" tanto como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo," "haloalquilo," "alcoxilo," etc.

Ac significa acetilo.

AcOH (o HOAc) significa ácido acético.

Boc significa t-butoxicarbonilo.

Bu significa butilo.

t-Bu o Bu^t significa ter-butilo.

Bn significa benzilo.

Cbz significa carbobenzoxilo (o sea, Ph-CH_2-O-C(O)-).

DCM significa diclorometano.

DIEA significa diisopropiletilamina.

DMF significa dimetilformamida.

DMAP significa dimetilaminpiridina.

DMPU significa N,N H -dimetilpropilén urea.

DMSO significa dimetilsulfóxido.

DPPA significa difenilfosforazida.

Et significa etilo.

201

EDC significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminpropil)-3-etilcarbodiimida.

FAB significa bombardeo atómico rápido.

HOTs significa ácido p-toluén sulfónico.

HATU significa O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorfosfato.

HPLC significa Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento.

HRMS significa espectroscopía de masa de alta resolución.

LCMS significa cromatografía líquida/espectroscopía de masa.

LiHMDS significa hexametildisilazida de litio.

Me significa metilo.

MeOH significa metanol.

MS significa espectroscopía de masa.

Ms o mesilo significa metansulfonilo.

Ni (Ra) significa Ni Raney.

OD significa densidad óptica.

Ph significa fenilo

i-PA (o IPA o iPA) significa iso-propilo.

PPTS significa ácido p-toluensulfónico de piridinio.

PTSA significa ácido p-toluensulfónico.

PYBOP significa hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio.

TA o ta significa temperatura ambiente.

TBAF significa fluoruro de tetrabutilamonio.

TBAI significa yoduro de tetrabutilamonio.

TFA significa ácido trifluoracético.

THF significa tetrahidrofurano.

TLC significa Cromatografía de Capa Delgada.

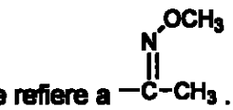
TMS significa trimetilsililo.

TMSCl significa cloruro de trimetilsililo.

"Tosilo" significa toluensulfonilo.

"Paciente" indica tanto humanos como animales.

"Mamífero" indica tanto humanos como otros animales mamíferos.

Las porciones de fórmulas químicas encerradas entre paréntesis y/o corchetes indican grupos pendientes. Por ejemplo, -C(O)- se refiere a un grupo carbonilo (o sea, ), -N(alquil)- se refiere a un grupo aminodivalente con un grupo alquilo pendiente (o sea, ) y –C(=NOCH$_3$)-CH$_3$ se refiere a  .

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser recto o ramificado y que comprende desde alrededor de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo preferidos contienen alrededor de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo más preferibles contienen alrededor de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado(s) significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están ligados a una cadena lineal alquilo. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser recta o ramificada. El término "alquilo sustituído" significa que el grupo alquilo puede estar sustituído con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada sustituyente es seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo, alquiltío, amino, -NH(alquil), -NH(cicloalquil), -N(alquil)$_2$, carboxilo y –C(O)O-alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

203

"Alquileno" significa grupo hidrocarburo alifático divalente, que puede ser recto o ramificado y que comprende alrededor de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquileno preferidos contienen alrededor de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo más preferibles contienen alrededor de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos no limitativos de un grupo alquileno incluyen metileno (o sea, $-CH_2-$) y etilideno ($-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$).

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser recto o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquenilo preferidos tienen alrededor de 2 a alrededor de 12 átomos de carbono en la cadena y más preferiblemente alrededor de 2 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado(s) significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están ligados a una cadena alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa alrededor de 2 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. El término "alquenilo" incluye alquenilo sustituído lo cual significa que el grupo alquenilo puede estar sustituído con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada sustituyente es seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxilo y –S(alquil). Ejemplos no limitativos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo (o sea, vinilo), propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser recto o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquinilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena y más preferiblemente

alrededor de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado(s) significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están ligados a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa alrededor de 2 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser recta o ramificada. Ejemplos no limitativos de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. El término "alquinilo sustituído" significa que el grupo alquinilo puede estar sustituído con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada sustituyente es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

"Arilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente alrededor de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituído con uno o más "sustituyentes en el sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes y son tal como se los define en la presente. Ejemplos no limitativos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente alrededor de 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituído con uno o más "sustituyentes en el sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes y son tal como se los define en la presente. El prefijo aza, oxa o tia precediendo el nombre radical heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno,

oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo anular. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido. Ejemplos no limitativos de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituídas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienpiridilo, quinazolinilo, tienpirimidilo, pirrolpiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, tetrazolilo y otros. El término "heteroarilo" también hace referencia a porciones heteroarilo parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y otros.

"Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo arilo-alquilo- en el que arilo y alquilo son tal como se han descripto anteriormente. Aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con la porción principal se produce a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquilo-arilo- en el que alquilo y arilo son como ya se describió aquí. Alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitativo de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace con la porción principal se produce a través del arilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de 10 átomos de carbono. Anillos cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos anulares. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituído con uno o

206

más "sustituyentes en el sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes y son como ya se definió aquí. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y otros. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y otros, así como especies parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y otros.

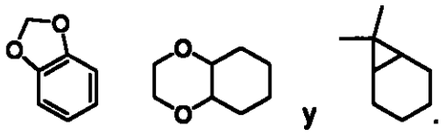
"Cicloalquileno" significa un sistema anular cicloalquilo divalente, que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de 10 átomos de carbono. Anillos cicloalquileno preferidos contienen alrededor de 5 a alrededor de 7 átomos anulares. El cicloalquileno puede estar opcionalmente sustituído con uno o más "sustituyentes en el sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes y que son tal como ya se los definió aquí anteriormente. Un ejemplo no limitativo de cicloalquileno monocíclico adecuado es el ciclopropileno (o sea,  o ).

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo. "Halógeno" o grupos sustituídos con "halo" (por ejemplo grupos haloalquilo) se refiere a grupos sustituídos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo, y/o yodo.

"Sustituyente en el sistema anular" significa un sustituyente ligado a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema anular. Los sustituyentes en el sistema anular pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo,

207

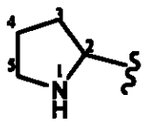
heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo , hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltío, ariltío, heteroariltio, aralquiltío, heteroaralquiltío, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -C(=N-CN)-NH_2, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH(alquil), Y_1Y_2N-, Y_1Y_2N-alquil-, $Y_1Y_2NC(O)$-, $Y_1Y_2NSO_2$- y -$SO_2NY_1Y_2$, en donde Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, y aralquilo. "Sustituyente en el sistema anular" puede también significar una porción única que simultáneamente reemplaza dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema anular. Ejemplos de tales porciones son metilendioxilo, etilendioxilo, -$C(CH_3)_2$- y otros que forman porciones tales como, por ejemplo:



"Heterocicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que comprende alrededor de 3 a alrededor de 10 átomos anulares, preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de 10 átomos anulares, en donde uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto al carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema anular. Heterocicloalquilos preferidos contienen alrededor de 5 a alrededor de 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia precediendo el nombre radical del heterocicloalquilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o

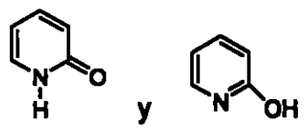
azufre respectivamente está presente como átomo anular. Cualquier –NH en un anillo heterocicloalquilo puede estar presente en forma protegida tal como, por ejemplo, un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y otros; tales grupos funcionales protegidos son también considerados parte de esta invención. El heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituído con uno o más "sustituyentes en el sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes y que son como ya se los definió anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos no limitativos de anillos heterocicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactam, lactona, y otros.

Debe entenderse que en los sistemas anulares que contienen hetero-átomos de esta invención, no hay grupos hidroxilo en átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como tampoco hay grupos N o S en carbonos adyacentes a otro heteroátomo. Así, por ejemplo, en el anillo:



no hay ningún –OH ligado directamente a los carbonos marcados 2 y 5.

También debe entenderse que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, las porciones:



son consideradas equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

"Alquinilalquilo" significa un grupo alquinilo-alquilo- en donde alquinilo y alquilo son como ya se describió anteriormente. Alquinilalquilos preferidos contienen un grupo alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con la porción principal se produce a través del alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquinilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

"Heteroaralquilo" significa un grupo heteroarilo-alquilo- en donde heteroarilo y alquilo son como ya se definieron anteriormente. Heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con la porción principal se produce a través del alquilo.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquilo- en donde alquilo es como ya se definió aquí. La porción "alquilo" del hidroxialquilo es preferiblemente un alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

"Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquilo-C(O)- o cicloalquilo-C(O)-, en donde dichos grupos son como ya se describió anteriormente. El enlace con la porción principal se produce a través del carbonilo. Acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

"Aroilo" significa un grupo arilo-C(O)- en donde el grupo arilo es como ya se describió aquí. El enlace con la porción principal se produce a trvés del carbonilo. Ejemplos no limitativos de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.

"Alcoxilo" significa un grupo alquilo-O- en donde el grupo alquilo es como ya se lo describió en la presente. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxilo adecuados incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo y n-butoxilo. El enlace con la porción principal se realiza a través del éter oxígeno.

2*
210

"Ariloxilo" significa un grupo arilo-O- en donde el grupo arilo es como ya se lo describió en la presente. Ejemplos no limitativos de grupos ariloxilo adecuados incluyen fenoxilo y naftoxilo. El enlace con la porción principal se realiza a través del éter oxígeno.

"Aralquiloxilo" significa un grupo aralquilo-O- en donde el grupo aralquilo es como ya se lo describió en la presente. Ejemplos no limitativos de grupos aralquiloxilo adecuados incluyen benziloxilo y 1- o 2-naftalenmetoxilo. El enlace con la porción principal se realiza a través del éter oxígeno.

"Alquiltio" significa un grupo alquilo-S- en donde el grupo alquilo es como ya se lo describió en la presente. Ejemplos no limitativos de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace con la porción principal se realiza a través del azufre.

"Ariltio" significa un grupo arilo-S- en donde el grupo arilo es como ya se lo describió en la presente. Ejemplos no limitativos de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con la porción principal se realiza a través del azufre.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquilo-S- en donde el grupo aralquilo es como ya se lo describió en la presente. Un ejemplo no limitativo de un grupo aralquiltio adecuado es el benziltio. El enlace con la porción principal se realiza a través del azufre.

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo alquilo-O-CO-. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxicarbonilo adecuados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace con la porción principal se realiza a través del carbonilo.

"Ariloxicarbonilo" significa un grupo arilo-O-C(O)-. Ejemplos no limitativos de grupos ariloxicarbonilo adecuados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace con la porción principal se produce a través del carbonilo.

"Aralcoxicarbonilo" significa un grupo aralquilo-O-C(O)-. Un ejemplo no limitativo de grupo aralcoxicarbonilo adecuado es el benziloxicarbonilo. El enlace con la porción principal se produce a través del carbonilo

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquilo-$S(O_2)$-. Grupos preferidos son aquellos en donde el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con la porción principal se realiza a través del sulfonilo.

"Arilsulfonilo" significa un grupo arilo-$S(O_2)$-. El enlace con la porción principal se realiza a través del sulfonilo.

El término "sustituído(s)" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre y cuando la valencia normal del átomo designado en las circunstancias del caso no esté excedida y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Se admiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto lo suficientemente fuerte como para resistir la separación, con un grado conveniente de pureza, de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "opcionalmente sustituído(s)" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o porciones especificados.

El término "aislado(s)" o "en forma aislada" aplicado a un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto luego de haber sido aislado de un proceso sintético o una fuente natural o una combinación de ambos. El término "purificado(s)" o "en forma purificada" aplicado a un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto luego de haber sido obtenido de un proceso o procesos de purificación descriptos en la presente o muy conocidos por el experto en la materia, con pureza suficiente como para ser caracterizado mediante

técnicas analíticas estándar descriptas aquí o muy conocidas por el experto en el arte.

También debe entenderse que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas que aparece en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas de la presente tiene uno o más átomos de hidrógeno que satisfacen las valencias.

Cuando un sistema anular (por ejemplo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo) está sustituído con una cantidad de sustituyentes que varían dentro de un rango definido expresamente, se sobreentiende que el número total de sustituyentes no excede las valencias disponibles normales en las condiciones del caso. Así, por ejemplo, un anillo fenilo sustituído con "n" sustituyentes (donde "n" varía entre 0 y 5) puede tener 0 a 5 sustituyentes mientras que se sobreentiende que un anillo piridinilo sustituído con "n" sustituyentes tiene un número de sustituyentes que varía de 0 a 4.

Cuando un grupo funcional en un compuesto lleva el término "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para evitar reacciones colaterales no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto es sometido a una reacción. Los grupos de protección adecuados son conocidos por aquéllos entendidos en el arte así como por referencia a textos estándar tales como, por ejemplo, T. W. Greene y ot., Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en la Síntesis Orgánica) (1991), Wiley, Nueva York, incorporados a la presente a título de referencia.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterocicloalquilo, R^2, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en Fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso.

Tal como se lo usa en la presente, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades establecidas, así como cualquier producto que sea el resultado,

213

directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades establecidas.

"Alquilheteroarilo" significa un grupo alquilo ligado a una porción principal a través de un grupo heteroarilo.

"Alquilsulfinilo" significa un grupo alquilo-S(O)-. Grupos preferidos son aquéllos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con la porción principal se realiza a través del sulfinilo.

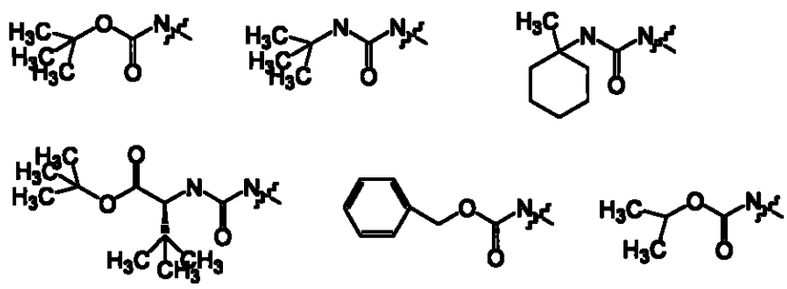
"Aralquenilo" significa un grupo arilo-alquenilo- en donde el arilo y el alquenilo son como ya se describió aquí previamente. Aralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquenilo adecuados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftiletenilo. El enlace con la porción principal se produce a través del alquenilo.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquilo-S- en donde el grupo aralquilo es tal como se lo describió en la presente. Un ejemplo no limitativo de un grupo aralquiltio adecuado es benziltio. El enlace con la porción principal se produce a través del azufre.

"Ariloxicarbonilo" significa un grupo arilo-O-C(O)-. Ejemplos no limitativos de grupos ariloxicarbonilo adecuados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace con la porción principal se produce a través del carbonilo.

"Arilsulfinilo" significa un grupo arilo-S(O)-. Ejemplos no limitativos de grupos arilsulfinilo adecuados incluyen fenilsulfinilo y naftilsulfinilo. El enlace con la porción principal se produce a través del sulfinilo.

Un grupo carbamato significa un grupo –O-C(O)-N(alquil o aril)- y un grupo urea significa un grupo –N(alquil o aril)-C(O)-N(alquil o aril)-. Grupos carbamato y urea representativos pueden incluir los siguientes:



"Cicloalquenilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que comprende alrededor de 3 a alrededor de 10 átomos de carbono, preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de 10 átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Anillos cicloalquenilo preferidos contienen alrededor de 5 a alrededor de 7 átomos anulares. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituído con uno o más "sustituyentes en el sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes y son tal como se los ha definido aquí. Ejemplos no limitativos de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y otros. Ejemplo no limitativo de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

"Cicloalquilamino" significa un grupo cicloalquilo tal como se lo ha definido aquí ligado a la porción principal a través de un átomo de nitrógeno.

"Cicloalquilaminocarbonilo" significa un grupo alquilo cíclico ligado a un átomo de nitrógeno, que está ligado a un grupo carbonilo; conjunto al que se puede llamar amida sustituída.

"Heteroalquilo" significa un alquilo según se lo ha definido en la presente, en el que por lo menos uno de los átomos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación.

"Heteroaralquenilo" significa un grupo heteroarilo-alquenilo- en donde el heteroarilo y el alquenilo son como se han descripto aquí. Heteroaralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos

heteroaralquenilos adecuados incluyen 2-(pirid-3-il)etenilo y 2-(quinolin-3-il)etenilo. El enlace con la porción principal se realiza a través del alquenilo.

"Heteroaralquilo" significa un grupo heteroarilo-alquilo- en donde el heteroarilo y el alquilo son como se han descripto aquí. Heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-il-metilo. El enlace con la porción principal se realiza a través del alquilo.

"Heteroaralquiltio" significa un grupo heteroarilo-alquilo-S- en donde el grupo está ligado a una porción principal a través del azufre.

"Heteroarilsulfinilo" significa un grupo heteroarilo-S(O)- en donde el heteroarilo es tal como ya se ha definido y el grupo heteroarilsulfinilo está ligado a una porción principal a través del sulfinilo.

"Heteroarilsulfonilo" significa un grupo heteroarilo-$S(O_2)$- en donde el heteroarilo es tal como ya se ha definido aquí y el grupo heteroarilsulfonilo está ligado a una porción principal a través del sulfonilo.

"Heteroariltio" significa un grupo heteroarilo-S- en donde el heteroarilo es tal como se ha definido aquí y el grupo heteroarilsulfinilo está ligado a la porción principal a través del azufre.

"Heterocicloalquenilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclio no aromático que comprende alrededor de 3 a alrededor de 10 átomos anulares, preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de 10 átomos anulares, en el que uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento que no es carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación, y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema anular. Anillos heterocicloalquenilo preferidos contienen alrededor de 5 a alrededor de 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia

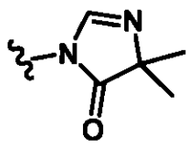
precediendo el nombre radical del heterocicloalquenilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo anular. El heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituído con uno o más sustituyentes en el sistema anular, en donde "sustituyente(s) en el sistema anular" es tal como se ha definido ya. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos no limitativos de grupos azaheterocicloalquenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, y otros. Ejemplos no limitativos de grupos oxaheterocicloalquenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluordihidrofuranilo, y otros. Un ejemplo no limitativo de un grupo oxaheterocicloalquenilo multicíclico adecuado es 7-oxabiciclo[2.2.1]heptenilo. Ejemplos no limitativos de anillos tiaheterocicloalquenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, y otros.

"Heterocíclico(s)" significa, en adición a los grupos heteroarilo que se definen más adelante, grupos orgánicos cíclicos saturados e insaturados que tienen por lo menos un átomo de O, S y/o N que interrumpe una estructura anular carbocíclica que consiste en un anillo o dos anillos fusionados, en donde cada anillo tiene 5, 6 ó 7 miembros y pueden o no tener enlaces dobles que carecen de electrones pi deslocalizados, teniendo dicha estructura anular de 2 a 8, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2- o 3-piperidinilo, 2- o 3-piperazinilo, 2- o 3-morfolinilo, o 2- o 3-tiomorfolinilo.

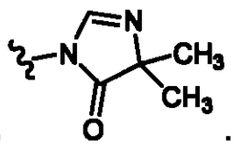
"Sulfonamida" significa un grupo sulfonilo ligado a una porción principal a través de una amida.

217

Como es bien sabido en el arte, un enlace dibujado desde un átomo en particular en el que no se ilustra ninguna porción en el extremo terminal del enlace indica que un grupo metilo está vinculado al átomo a través de ese enlace. Por ejemplo:



representa

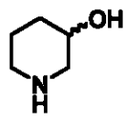


.

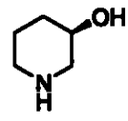
También debe entenderse que a lo largo de toda la memoria y reivindicaciones de la presente, cualquier fórmula, compuesto, porción o ilustración química con valencias insatisfechas tiene obviamente el átomo de hidrógeno que satisface las valencias a menos que el contexto indique un enlace.

Con respecto al número de porciones (por ejemplo, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se especifique lo contrario, las frases "uno o más" y "por lo menos uno" significan que puede haber tantas porciones como se permita químicamente y la determinación del número máximo de tales porciones es parte del conocimiento común de quienes tienen experiencia en el arte.

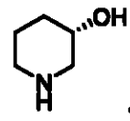
La línea ondulada ∿∿∿ como enlace generalmente indica una mezcla de posibles isómeros o a uno de ellos, por ejemplo, con estereoquímica (R)- y (S)-. Por ejemplo,



Significa que contiene tanto



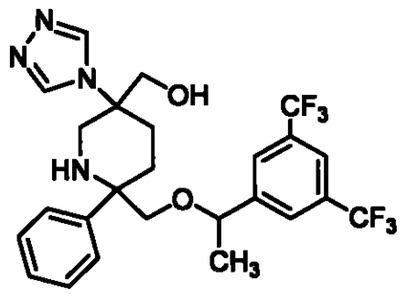
como



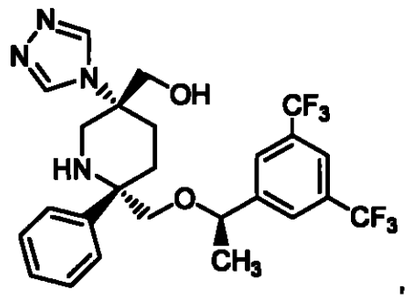
.

Cuando la estereoquímica en una estructura no está expresamente indicada, la estructura puede tener una mezcla de los posibles estereoisómeros individuales o a cada uno de ellos. Así, cuando la estereoquímica no esté

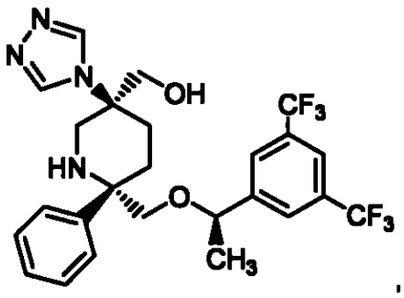
explícitamente indicada en una estructura, la estructura incluye todas las configuraciones estereoquímicas que tienen la conectividad indicada (por ejemplo, todos los posibles enantiómeros o diastereómeros), así como mezclas de tales estereoisómeros (por ejemplo, mezclas racémicas). Por ejemplo,



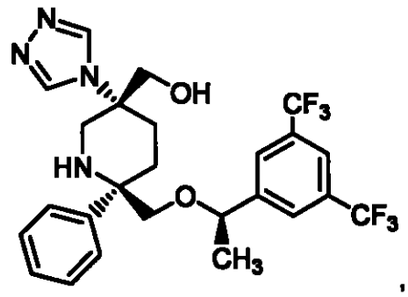
significa



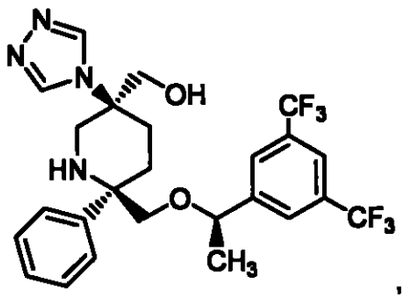
,



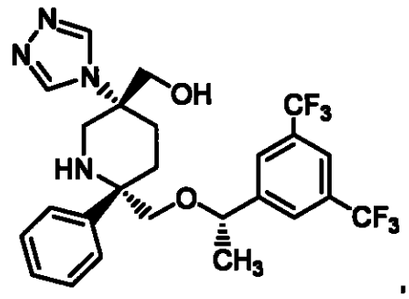
,



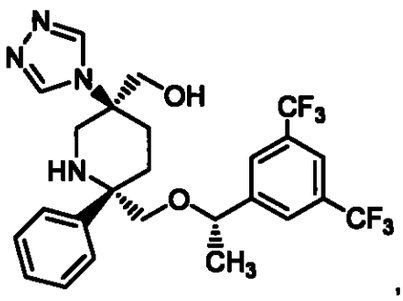
,



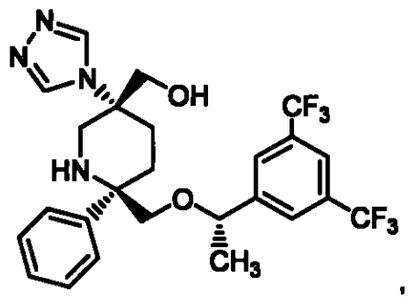
,



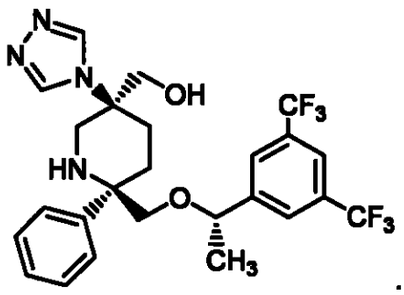
,



,

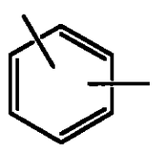


, y/o



.

Las líneas dibujadas hacia los sistemas anulares, tales como, por ejemplo:



señalan que la línea indicada (enlace) puede estar ligada a cualquiera de los átomos de carbono anulares sustituibles.

Las prodrogas y solvatos de los compuestos de la invención también están contempladas en la presente. El término "prodroga", tal cual se lo emplea en la presente, indica un compuesto que es un precursor de droga que, al ser administrado a un paciente, sufre una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para proporcionar un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Se puede consultar un análisis sobre prodrogas en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (Las Prodrogas como Sistemas Novedosos de Administración)(1987) Volumen 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design (Vehículos

220

Bioreversibles en el Diseño de Drogas), (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, que se incorporan a la presente a título de referencia.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato es capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente están incorporadas en la retícula cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y otros. Un "hidrato" es un solvato en donde la molécula de solvente es H_2O.

"Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la descripción de una cantidad de compuesto o de una composición de la presente invención eficaz para antagonizar el receptor neurokinin-1 y así producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

Los compuestos de Fórmula I forman sales que también están comprendidas dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula I en la presente implica la referencia a las sales del mismo, a menos que se exprese lo contrario. El término "sal(es)", tal cual se lo emplea en la presente, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene tanto una porción básica, tal como piridina o imidazol, aunque no limitada a ellas, como una porción ácida, tal como ácido carboxiloico, aunque no limitada a él, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y están incluídas dentro del término "sal(es)" tal como se lo utiliza en la presente. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque

también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de Fórmula I pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Sales de adición de ácido típicas incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en la presente), tartaratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanatos, y otros.

Sales básicas típicas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalino térreo tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de zinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y otros. Grupos básicos con contenido de nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como alquilhaluros inferiores (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), aralquilhaluros (por ejemplo bromuros de benzilo y fenetilo), y otros.

Acidos (y bases) que se consideran en general adecuadas para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) son analizados, por ejemplo, por S. Berge y ot., Journal of Pharmaceutical Sciences (Diario de Ciencias Farmacéuticas) (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson y ot., The Practice of Medicinal Chemestry (La Práctica de la Química en Medicina) (1996), Academic Press, New York; in The Orange Book (El Libro Naranja) (Food & Drug Administration (Administración de Alimentos y Drogas), Washington, D.C. en su sitio web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Manual de Sales Farmacéuticas: Propiedades, Selección y Uso), (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemestry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada), pp. 330-331, que se incorporan a la presente a modo de referencia.

Todas las sales ácidas y sales básicas mencionadas son sales farmacéuticamente aceptables comprendidas dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas antedichas son equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes a los fines de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I y las sales, solvatos y prodrogas de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como amina o iminoéter). Todas estas formas tautoméricas están comprendidas como parte de la presente invención.

Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula I, y de las sales, solvatos, y/o prodrogas de los mismos, están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y otros) de los compuestos de la presente (incluyendo aquéllos de las sales, solvatos y prodrogas de los compuestos así como también las sales y los

223

solvatos de las prodrogas), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diasteroméricas, están comprendidas dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros, o algunos seleccionados, estereoisómeros. Los centros quirales de la presente invención pueden tener configuración S o R según lo define IUPAC 1974 Recommendations (Recomendaciones IUPAC 1974). El uso de los términos "sal", "solvato" "prodroga" y otros, también se aplican igualmente a la sal, solvato y prodroga de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o prodrogas de los compuestos de la invención. Los ejemplos que indican "por lo menos uno" incluyen 1-3, 1-2 o 1.

Los compuestos de Fórmula I son antagonistas efectivos del receptor NK_1 y producen un efecto en su agonista endógeno, la Sustancia P, en el sitio del receptor NK_1, y por lo tanto, pueden resultar útiles en el tratamiento de enfermedades, desórdenes o cuadros causados o agravados por la actividad del receptor.

Las actividades de NK_1, NK_2 y NK_3 in vivo e in vitro de los compuestos de Fórmula I pueden determinarse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como un test para comprobar su eficacia para inhibir la actividad de la Sustancia P del agonista NK_1. El porcentaje de inhibición de la actividad del agonista neurokinin es la diferencia entre el porcentaje de fijación específica máxima ("MSB") y el 100%. El porcentaje de MSB queda definido por la siguiente ecuación, en donde "dpm" representa "desintegraciones por minuto":

$$\% \text{ MSB} = \frac{\text{(dpm de desconocido) - (dpm de fijación no específica)}}{\text{(dpm de fijación total) - (dpm de fijación no específica)}} \times 100$$

La concentración a la cual el compuesto produce el 50% de inhibición de la fijación se usa entonces para determinar una constante de inhibición ("K_i") usando la ecuación de Chang-Prusoff.

La actividad in vivo puede medirse efectuando la inhibición de un temblor de pie inducida por un agonista en un jerbo, según se describe en Science (Ciencia), 281, 1640-1695 (1998), que se incorpora a la presente a título de referencia en su totalidad. Se observará que los compuestos de Fórmula I pueden demostrar actividad antagonista de NK_1 de diversos grados. Por ejemplo, ciertos compuestos pueden exhibir actividades antagonistas de NK_1 más fuertes que otros.

Los compuestos de la presente invención demuestran tener gran afinidad con el receptor NK_1 medida en valores K_i (en nM). La actividad (potencia) de los compuestos de la invención es determinada mediante la medición de los valores K_i. Cuanto menor es el valor K_i más activo es el compuesto como antagonista del receptor NK_1. Los compuestos de la invención exhiben una amplia gama de actividades. Los valores promedio K_i de NK_1 de los compuestos de Fórmula I oscilan en general de 0,01 nM a aproximadamente 1000 nM, preferiblemente desde alrededor de 0,1 nM a alrededor de 100 nM, siendo los valores preferidos los que van desde aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 10 nM. Todavía más preferidos son los compuestos que poseen valores promedio K_i desde 0,1 nM a aproximadamente 5 nM para el receptor NK_1. Todavía mucho más preferidos son los compuestos que tienen valores promedio K_i de NK_1 que van desde 0,1 nM a aproximadamente 1 nM. Todavía mucho más preferibles son los compuestos cuyos valores promedio K_i de NK_1 van desde aproximadamente 0,1 nM a

aproximadamente 0,3 nM. Los compuestos 2, 9, 10, 12, 14, 16, 19, 20, 23, 29, 30, 42, y 54 (ver Tabla I más arriba) tienen valores K_i de 0,12; 0,18; 0,1; 0,05; 0,1; 0,13; 0,1; 0,11; 0,12 ; 0,11; 0,54; 0,28 y 0,12 nM, respectivamente.

Los compuestos de Fórmula I tienen una serie de ventajas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden resultar útiles como antagonistas de receptores neurokinin, particularmente, receptores NK_1 en un mamífero, tal como un ser humano. En este sentido, pueden resultar útiles en el tratamiento y la prevención de uno o más de uno de una gama de estados morbosos (como desórdenes, síntomas y enfermedades fisiológicos) de mamíferos (humanos y animales) en un paciente que necesita tal tratamiento, en donde dichos estados morbosos están comprendidos en el grupo que consiste en: (1) enfermedades respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, bronquitis, pneumonía, asma, alergia, tos y broncoespasmo), (2) enfermedades inflamatorias (por ejemplo artritis y psoriasis), (3) desórdenes de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis por contacto), (4) desórdenes oftalmológicos (por ejemplo, retinitis, hipertensión ocular y cataratas), (5) cuadros del sistema nervioso central, tales como depresiones (por ejemplo, depresión neurótica), ansiedad (por ejemplo, desórdenes de la ansiedad general, ansiedad social y ansiedad por pánico), fobias (por ejemplo, fobia social) y desorden bipolar, (6) adicciones (por ejemplo, dependencia al alcohol y abuso de sustancias psicoactivas), (7) epilepsia, (8) nocicepción, (9) psicosis, (10) esquizofrenia, (11) Mal de Alzheimer, (12) demencia relacionada con el SIDA, (13) enfermedad de Towne, (14) desórdenes relacionados con el estrés (por ejemplo, desorden por estrés postraumático), (15) desórdenes obsesivo-compulsivos, (16) desórdenes de la alimentación (por ejemplo, bulimia, anorexia nerviosa y alimentación excesiva), (17) desórdenes del sueño, (18) manía, (19) síndrome premenstrual, (20) desórdenes gastrointestinales (por ejemplo, síndrome de colon irritable,

enfermedad de Crohn, colitis y emesis), (21) ateroesclerosis, (22) fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar), (23) obesidad, (24) Diabetes Tipo II, (25) desórdenes relacionados con el dolor (por ejemplo, dolores de cabeza, tales como migrañas, dolor neuropático, dolor post-quirúrgico y síndromes de dolor crónico), (26) desórdenes genitourinarios y de la vesícula (por ejemplo, cistitis intersticial e incontinencia urinaria), (27) emesis (por ejemplo inducida por quimioterapia (por ejemplo, inducida por cisplatin, doxorubicin y taxane), inducida por radiación, enfermedades de la movilidad, inducida por etanol y náusea y vómitos postquirúrgicos), y (28) náusea. Preferiblemente, los compuestos de la invención pueden resultar útiles en el tratamiento y la prevención de uno de los siguientes estados morbosos en mamíferos (por ejemplo, humanos) en un paciente que necesita dicho tratamiento: enfermedades respiratorias (por ejemplo tos), depresión, ansiedad, fobia y desorden bipolar, dependencia al alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, desórdenes relacionados con el estrés, desorden obsesivo-compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa y alimentación excesiva, desórdenes del sueño, mania, síndrome premenstrual, desórdenes gastrointestinales, obesidad, desórdenes relacionados con el dolor, desórdenes de la vesícula, desórdenes genitourinarios, emesis y náusea. En particular, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son útiles para el tratamiento de estados morbosos relacionados con derrame microvascular y secreción de moco. En consecuencia, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y la prevención de desórdenes relacionados con asma, emesis, náusea, depresión, ansiedad, tos y dolor, más especialmente emesis, depresión, ansiedad y tos.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto (por ejemplo, uno a tres compuestos, preferiblemente un compuesto) representado por Fórmula I y por lo

menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere al uso de dichas composiciones farmacéuticas en el tratamiento de estados morbosos en mamíferos (por ejemplo, humanos), tales como los mencionados en la lista anterior.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para antagonizar los efectos de una Substancia P en un sitio receptor neurokinin-1 o para bloquear uno o más receptores neurokinin-1 en un mamífero (es decir, un paciente, por ejemplo, un humano) que necesita tal tratamiento y que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de por lo menos un (por ejemplo, un) compuesto de acuerdo con Fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se puede combinar una cantidad efectiva de uno o más de los antagonistas del receptor NK_1 presentados en la invención, con una cantidad efectiva de uno o más agentes anti-depresivos y/o uno o más agentes ansiolíticos (por ejemplo, gepirona, clorhidrato de gepirona, nefazodona, y clorhidrato de nefazodona (por ejemplo, Serzone®)) para tratar depresión y/o ansiedad. La Patente Estadounidense 6.117.855 (2000), que se menciona en la presente a título de referencia, desarrolla un método para el tratamiento o la prevención de la depresión o la ansiedad con una terapia que combina un antagonista específico del receptor NK_1 con un agente anti-depresivo y/o ansiolítico. Así, los agentes anti-depresivos y/o ansiolíticos, tales como los descriptos en la Patente Estadounidense 6.117.855 (2000), pueden combinarse con uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de Fórmula I para tratar estados de depresión y/o ansiedad en un mamífero, preferiblemente, un humano.

En otro aspecto de la invención, se puede combinar una cantidad efectiva de uno o más (por ejemplo, uno) de los antagonistas del receptor NK_1 de la invención con una cantidad efectiva de uno o más (por ejemplo, uno) inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina ("SSRIs") para tratar una diversidad de

228

estados morbosos en mamíferos, tales como los descriptos más arriba. Los SSRIs alteran la capacidad sináptica de la serotonina mediante la inhibición de la reacumulación presináptica de la serotonina liberada neuronalmente. La Patente Estadounidense 6.162.805 (2000), que se incorpora a la presente a título de referencia, presenta un método para tratar la obesidad mediante una terapia que combina un antagonista del receptor NK_1 con un SSRI. Se puede combinar uno o más de los compuestos de Fórmula I comprendidos en esta invención con un SSRI(s) en una única composición farmacéutica o puede administrarse simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente con un SSRI. Esta combinación puede ser útil en el tratamiento y la prevención de la obesidad o de algún otro de los estados morbosos en humanos y animales enumerados anteriormente. En particular, puede resultar útil una cantidad efectiva de por lo menos uno (por ejemplo, uno) compuestos de Fórmula I, solo o junto con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ejemplo, uno) inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento y la prevención de la depresión y/o ansiedad.

Se conocen numerosas sustancias químicas que alteran la capacidad sináptica de la serotonina mediante la inhibición de la reacumulación presináptica de la serotonina liberada neuronalmente. SSRIs representativos incluyen, sin restricción, las siguientes: fluoxetina, clorhidrato de fluoxetina (por ejemplo, Prozac®), fluvoxamina, maleato de fluvoxamina (por ejemplo Luvox®), paroxetina, clorhidrato de paroxetina (por ejemplo, Paxil®), sertralina, clorhidrato de sertralina (por ejemplo, Zoloft®), citalopram, bromhidrato de citalopram (por ejemplo, Celexa™), duloxetina, clorhidrato de duloxetina, venlafaxina, y clorhidrato de venlafaxina (por ejemplo, Effexor®). Otros SSRIs incluyen aquéllos descriptos en la Patente Estadounidense 6.162.805 (2000). Otros compuestos pueden evaluarse fácilmente para determinar su capacidad para inhibir selectivamente la

reabsorción de serotonina. Así, un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un (por ejemplo, uno) antagonista del receptor NK_1 que tiene la Fórmula I, por lo menos un (por ejemplo, uno) SSRI, y por lo menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a un método para el tratamiento de los estados morbosos en mamíferos (por ejemplo, humanos) mencionados anteriormente, y que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende por lo menos un (por ejemplo, uno) antagonista del receptor NK_1 que tiene la Fórmula I en combinación con por lo menos un (por ejemplo, uno) SSRI, tal como alguno cualquiera de los mencionados anteriormente, y por lo menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto preferido, la invención se refiere a un método para tratar la depresión y la ansiedad, y que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de por lo menos un (por ejemplo, uno) antagonista del receptor NK_1 que tiene la Fórmula I, en combinación con por lo menos un (por ejemplo, uno) SSRI, tal como uno cualquiera de los nombrados anteriormente. Cuando se combina un antagonista del receptor NK_1 de la invención con un SSRI para administrárselo a un paciente que necesita dicho tratamiento, los dos ingredientes activos pueden administrarse simultáneamente, consecutivamente (uno después del otro dentro de un periodo de tiempo relativamente breve), o secuencialmente (primero uno y luego el otro durante un cierto periodo de tiempo). En general, cuando los dos ingredientes activos se administran consecutiva o secuencialmente, el antagonista del receptor NK_1 presentado en esta invención es administrado, preferiblemente, antes del SSRI.

Otra realización de la invención es tratar a un paciente que sufre de múltiples dolencias, con una terapia de combinación, que comprende administrar

230

a un paciente (por ejemplo, un mamífero, preferiblemente un humano) que necesita dicho tratamiento por lo menos un compuesto de Fórmula I y por lo menos otro ingrediente activo (a saber, droga) usado para tratar una o más de las dolencias que sufre el paciente. Los compuestos de Fórmula I y los otros ingredientes activos pueden administrarse secuencial, concurrente y/o simultáneamente. Los compuestos de Fórmula I y los otros ingredientes activos pueden administrarse por separado en cualquier forma de dosificación adecuada. Preferiblemente, la administración se lleva a cabo usando formas de dosificación oral o parches transdérmicos. Los compuestos de Fórmula I y los otros ingredientes activos pueden formularse juntos y administrarse en una única forma de dosificación combinada.

Así, los compuestos de la invención pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes activos. La terapia de combinación incluye la administración de dos o más ingredientes activos a un paciente que necesita tal tratamiento. Además de la terapia ya descripta que combina un antagonista del receptor NK_1 y un SSRI, los compuestos que tienen la Fórmula I pueden combinarse con uno o más de otros agentes activos, tales como los siguientes: otros tipos de antagonistas del receptor NK_1 (por ejemplo, aquéllos que están contemplados en las patentes de antagonistas del receptor neurokinin citadas más arriba), prostanoides, antagonistas del receptor H_1, agonistas del receptor α-adrenérgico, agonistas del receptor dopamina, agonistas del receptor melanocortina, antagonistas del receptor endotelina, inhibidores de la enzima conversora de endotelina, antagonistas del receptor angiotensina II, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutral, antagonistas ET_A, inhibidores de renin, antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3 (por ejemplo, ondansetron), clorhidrato de ondansetron (por ejemplo, Zolfran®), palonosetron, granisetron, y clorhidrato de granisetron (por

231

ejemplo, Kytril®), agonistas del receptor serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor nociceptina, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), inhibidores de rho kinasa, moduladores del canal de potasio y/o inhibidores de proteína 5 resistente a múltiples drogas.

Agentes terapéuticos especialmente útiles para la terapia de combinación con compuestos de la invención son los siguientes: prostanoides, tales como prostaglandín E_1; agonistas α-adrenérgicos, tales como mesilato de fentolamina; agonistas del receptor dopamina, tales como apomorfina; antagonistas de angiotensina II, tales como losartan, irbesartan, valsartan y candesartan; antagonistas ET_A tales como bosentan y ABT-627; antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3 tales como ondansetron; y glucocorticoides, tales como dexametasona. En realizaciones preferidas de la invención, los compuestos de la presente pueden combinarse con: otros tipos de antagonistas del receptor NK_1, SSRIs, agonistas del receptor dopamina, antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3, agonistas del receptor serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor nociceptina, glucocorticoides y/o inhibidores de la proteína 5 resistente a múltiples drogas.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de un desorden, síntoma o enfermedad fisiológica en un paciente que ncesita dicho tratamiento y que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I, y una cantidad efectiva de por lo menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: otros antagonistas del receptor NK_1, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, agonistas del receptor dopamina, antagonistas del receptor serotonina 5-HT_3, agonistas del receptor serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 resistente a múltiples drogas, en donde el desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos es uno de los siguientes: enfermedad respiratoria, depresión, ansiedad, fobia, desorden bipolar,

232

dependencia al alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, desorden relacionado con el estrés, desorden obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa, exceso en las comidas, desorden del sueño, mania, síndrome premenstrual, desorden gastrointestinal, obesidad, dolor de cabeza, dolor neuropático, dolor post-quirúrgico, síndrome de dolor crónico, desorden de la vesícula, desorden genitourinario, tos, emesis y náusea.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99,9 por ciento en peso, o desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento en peso, o desde aproximadamente 20 a aproximadamente 80 por ciento en peso de ingrediente activo (compuesto de Fórmula I). Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descriptos en esta invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, granulos dispersibles, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y tabletas pueden contener desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. En el arte se conocen vehículos sólidos adecuados, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Como formas sólidas de dosificación adecuadas para la administración oral se pueden usar tabletas, polvos, sellos y cápsulas. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación de diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (La Ciencia y la Práctica de la Farmacia), 20ª. Edición, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, incorporada a la presente a modo de referencia.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o el agregado de edulcorantes y opacadores para soluciones orales,

233

suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida pueden también incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en polvo, que pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

También están comprendidas las preparaciones en forma sólida que se utilizan para su conversión, poco antes de su uso, en preparaciones líquidas ya sea para la administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden aplicarse transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden ser cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar incluídas en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito tal como los que se conocen comúnmente en el arte para estos fines.

De preferencia, el compuesto se administra oralmente.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica se dosifica en formas unitarias. En tal sentido, las preparaciones se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contengan cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el efecto deseado.

El término "composición farmacéutica" también pretende referirse tanto a la composición a granel como a las unidades de dosificación individual, en cualquiera de las formas descriptas en la presente, y que comprenden más de uno (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de las listas de agentes adicionales descriptos en la presente, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición a granel y

234

cada unidad de dosificación individual puede contener cantidades establecidas de los antedichos "más de un agente farmacéuticamente activo". El término "composición a granel" significa material que todavía no ha sido elaborado en unidades de dosificación individual. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como tabletas, píldoras y otras. De manera similar, el método aquí descripto para tratar un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente invención también pretende abarcar la administración de las anteriormente dichas composición a granel y unidades de dosificación individual.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o ajustarse desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 4000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 500 mg, y todavía más preferiblemente desde aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 250 mg de acuerdo con la aplicación en particular.

La dosificación a ser empleada en cada caso puede variar según los requerimientos del paciente y la gravedad del cuadro a ser tratado. La determinación del régimen de dosificación adecuado en cada caso en particular queda dentro de la práctica habitual en el arte. Si se prefiere, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, según la necesidad.

La cantidad y frecuencia de la administración de los compuestos de la invención y/o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos será regulada por el criterio del médico a cargo, teniendo en cuenta factores tales como la edad, condición y tamaño del paciente así como la severidad de los síntomas a tratar. Un régimen de dosificación diaria típicamente recomendado

para la administración oral puede variar desde aproximadamente 0,02 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día, en dos a cuatro dosis individuales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día, o alternativamente, como infusión continua. Tal forma de administración puede usarse como terapia crónica o aguda.

La cantidad de antagonista del receptor NK_1 en combinación con un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina ("SSRI") en una dosis unitaria de preparación puede ir desde aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg de antagonista del receptor NK_1 combinado con desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de SSRI. En otra combinación la cantidad de antagonista del receptor NK_1 en combinación con el SSRI en una dosis unitaria de preparación puede ser desde aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg de antagonista del receptor NK_1 combinado con desde aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg de SSRI.

La dosificación a ser empleada en cada caso puede variar según los requerimientos del paciente y la gravedad del cuadro a ser tratado. La determinación del régimen de dosificación adecuado en cada caso en particular queda dentro de la práctica habitual en el arte. Si se prefiere, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, según la necesidad. A medida que mejora la condición del paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento del compuesto, composición o combinación, presentados en la invención, si es necesario. En consecuencia, la dosificación o frecuencia de la administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que la condición de mejoría se mantenga. Cuando los síntomas han llegado al nivel de alivio deseado, se debe suspender el tratamiento. Los pacientes, sin

236

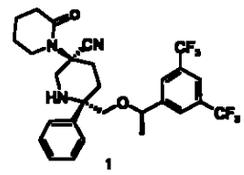
embargo, pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo si se produjera la recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

La dosificación específica y los regímenes de tratamiento para un paciente en particular puede variar, lo cual dependerá de una serie de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente, el tiempo de administración, el promedio de excreción, la combinación específica de drogas, la severidad y la evolución de los síntomas a ser tratados, la disposición del paciente con respecto al cuadro a ser tratado y el criterio del profesional a cargo. La determinación del régimen de dosificación adecuado en cada caso en particular es propia de las técnicas conocidas en el arte.

EJEMPLOS

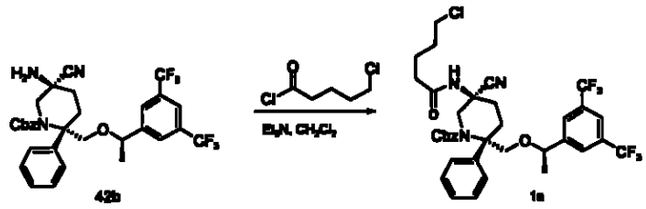
La invención dada a conocer aquí se ejemplificará con las siguientes preparaciones y ejemplos, que no deben interpretarse como restricciones del alcance de la presente. Aquéllos experimentados en la técnica, encontrarán inmediatamente mecanismos alternativos y estructuras análogas.

EJEMPLO PREPARATORIO 1



1

Paso 1:

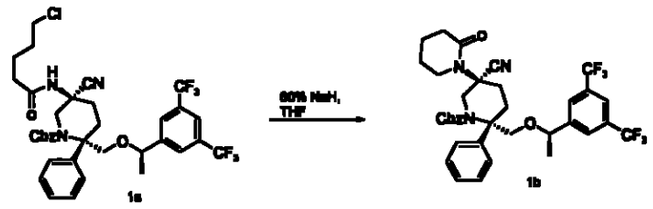


237

En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se tomó Compuesto 42b (0,253 g, 0,42 mmol, 1,0 equiv) en 5 mL de CH_2Cl_2, y la mezcla de reacción resultante se enfrió a 0° C en un baño helado. Luego se agregó Et_3N (0,088 mL, 0,63 mmol, 1,5 equiv) seguido de cloruro de 4-clorobutirilo (0,065 mL, 0,5 mmol, 1,2 equiv) a la mezcla de reacción, que fue a continuación llevada lentamente a temperatura ambiente y agitada durante 14 hs. El progreso de la reacción fue monitoreado por TLC (60:40 EtOAc/hexano) y MS. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se la apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se la concentró para dar el Compuesto 1a (0,3 g) en bruto, que se usó en el próximo paso sin purificación adicional.

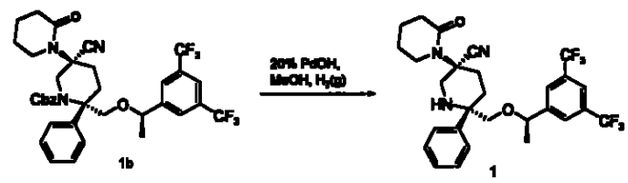
MS por electropulverización [M+1] 724,4.

Paso 2:



En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, secado a llama, se tomó Compuesto 1a (0,3 g, 0,4 mmol, 1,0 equiv) en THF seco. A esta mezcla de reacción se agregó NaH al 60 % (0,025 g, 0,62 mmol, 1,5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (60:40 EtOAc/hexano) y MS. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se la apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se la concentró para dar el Compuesto 1b (0,25 g), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3:

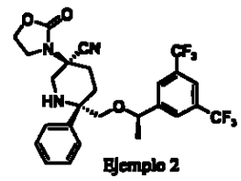


Se disolvió Compuesto 1b (0,25 g, 0,37 mmol, 1,0 equiv) en MeOH seco (2,0 mL) y se lo trató con $Pd(OH)_2$ al 20 % (60 % en peso) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y se monitoreó con TLC (60:40 EtOAc/hexano). La reacción se completó en 45 m y la mezcla de reacción se filtró entonces por CELITE (tierra de diatomeas), se lavó con EtOAc y se la concentró para dar un producto en bruto. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía preparatoria de placa (60/40 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 1 (0,10 g, 49 %).

MS por electropulverización [M+1] 554,3.

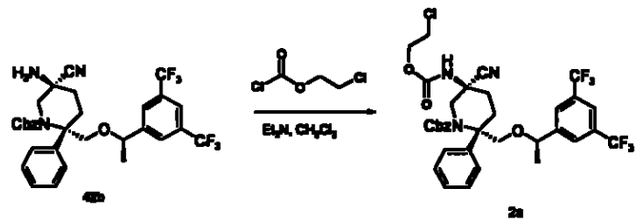
HRMS (FAB) calculada para $C_{28}H_{29}F_6N_3O_2$ (M+1) 554,2242, se encontró 554,2249.

EJEMPLO PREPARATORIO 2



Ejemplo 2

Paso 1:

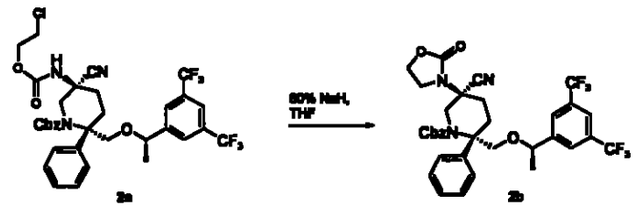


239

En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL se tomó Compuesto 42b (0,3264 g, 0,44 mmol, 1,0 equiv) en 5 mL de THF, y la mezcla de reacción se enfrió a 0° C en un baño helado. Entonces se agregó Et_3N (0,073 mL, 0,44 mmol, 1,2 equiv) seguido de cloroformiato de 2-cloroetilo (0,054 mL, 0,44 mmol, 1,2 equiv) que fue templado lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 hs. El progreso de la reacción fue monitoreado con TLC (40:60 EtOAc/hexano) y MS. La reacción no alcanzó a completarse y, por lo tanto, se la diluyó con EtOAc y se la apagó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto en bruto (0,3 g), que fue sometido a cromatografía BIOTAGE (40:60 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 2a (0,125 g).

MS por electropulverización [M+1] 712,4.

Paso 2:



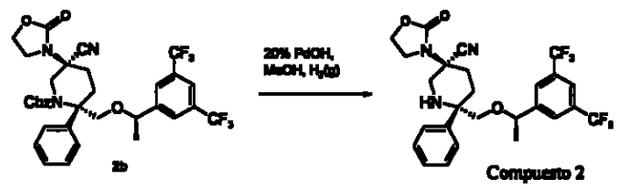
En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL secado a llama, se tomó Compuesto 2a (0,125 g, 0,175 mmol, 1,0 equiv) en THF seco. A esta mezcla de reacción se agregó NaH al 60 % (0,10 g, 0,26 mmol, 1,5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción fue monitoreado por TLC (40:60 EtOAc/hexano) y MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para

240

dar Compuesto 2b (0,11 g), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

MS por electropulverización [M+1] 676,2.

Paso 3:

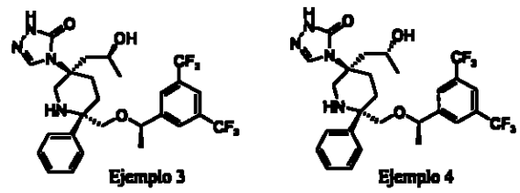


Se disolvió Compuesto 2b (0,11 g, 0,16 mmol, 1,0 equiv) en MeOH seco (2,0 mL) y fue tratado con $Pd(OH)_2$ al 20 % (60 % en peso) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el progreso de la reacción se monitoreó con TLC (40:60 EtOAc/hexano). La reacción se completó en 45 m, se la filtró por CELITE, se lavó con EtOAc y se la concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía preparatoria de placa (45/55 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 2 (0,04 g, 45 %).

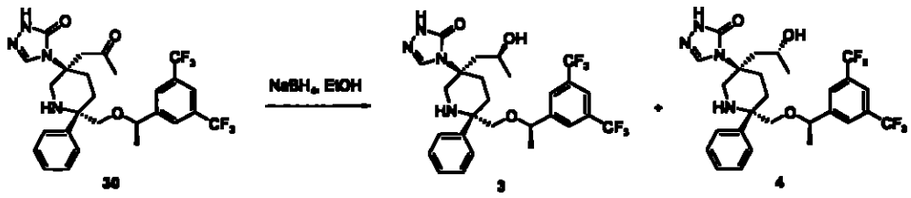
MS por electropulverización [M+1] 542,3.

HRMS (FAB) calculada para $C_{28}H_{28}F_6N_3O_3$ (M+1) 542,1897, se encontró 542,1878.

EJEMPLOS PREPARATORIOS 3 Y 4

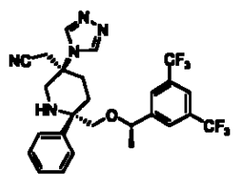


241



Se agregó $NaBH_4$ (60 mg, 1,53 mmol, 8 equiv.) en porciones a una solución de Compuesto 30 (109 mg, ~0,19 mmol, 1 equiv.) en etanol absoluto (2 mL) a 0° C. Luego de agitar a 0° C durante 30 minutos, el análisis TLC ($MeOH/CH_2Cl_2$ =10 %) de la mezcla de reacción mostró sólo producto. El producto se purificó por cromatografía BIOTAGE (MeOH 2-10 % en CH_2Cl_2), para proporcionar una mezcla pura de dos diastereómeros. Los dos diastereómeros se separaron usando HPLC quiral (OD ChialCel, IPA/Hexano = 10%) para dar Ejemplo 3, MS $[M+1]^+$ 573,1; y Ejemplo 4, MS $[M+1]^+$ 573,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 5


Compuesto 5

Paso A:

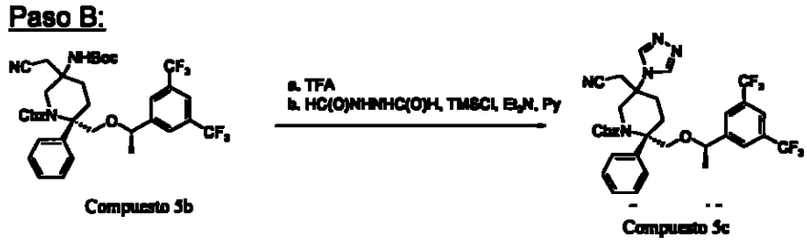


Se agregó MsCl (0,102 mL, 1,32 mmol) a una solución de Compuesto 26a (0,375 g, 0,528 mmol) y Et_3N (0,368 mL, 2,64 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se apagó con agua (15,0 mL) después de 30 minutos y luego se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL). Se extrajo la fase acuosa resultante con

242

CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y concentración, se tomó el mesilato en bruto en DMF (3,0 mL) y se lo trató con KCN (0,344 g, 5,28 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 100° C durante 12 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (3 x 15 mL). La capa orgánica se lavó entonces con salmuera (25 mL), y se la secó sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 7/1) para dar Compuesto 5b (0,14 g, 37% para 2 pasos).

Paso B:



Compuesto 5b

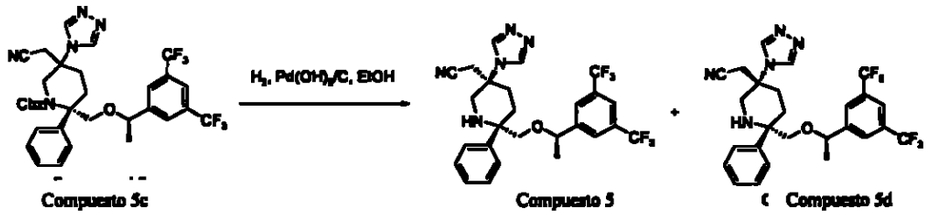
Compuesto 5c

Se agitó una solución de Compuesto 5b (0,14 g, 0,195 mmol) en TFA (2,5 mL) a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de eliminar el solvente a presión reducida. Se tomó el residuo en EtOAc (50 mL) y se lo lavó con una solución de NaOH (4,0 N, 15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), y luego se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice con EtOAc/MeOH (v/v = 10/1) como eluyente, para proporcionar una amina 90 mg) después de eliminar el solvente. La amina se tomó en piridina (1,0 mL) y se la trató con HC(O)NHNHC(O)H (38,3 mg, 0,435 mmol), TMSCl (0,276 mL, 2,175 mmol) y Et_3N (0,152 mL, 1,088 mmol) a temperatura ambiente en un tubo sellado.

244
243

La mezcla de reacción se calentó entonces a 100° C durante 2,5 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con HCl (10 mL, 2,0 N). Se extrajo la fase acuosa resultante con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (25 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se purificó el producto en bruto usando cromatografía BIOTAGE (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) para dar compuesto 5c (40 mg, 31% para 2 pasos).

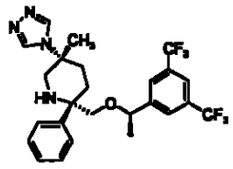
Paso C:



Compuesto 5c Compuesto 5 Compuesto 5d

Se trató Compuesto 5c (40 mg, 0,0595 mmol) en EtOH (2,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (8 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria (EtOAc/MeOH, v/v = 40/1) para dar Compuesto 5 (18 mg, 56 %, MS por electropulverización $[M+1]^+$ 538,1) y Compuesto 5d (6 mg, 19 %, MS por electropulverización $[M+1]^+$ 538,1).

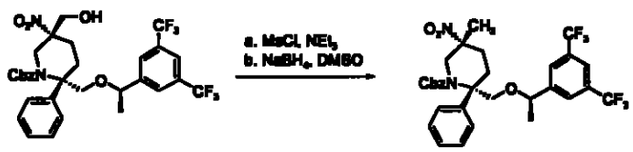
EJEMPLO PREPARATORIO 6



Compuesto 6

244

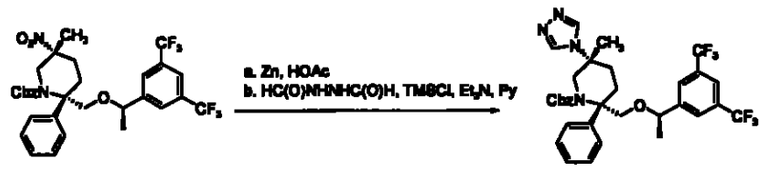
Paso A:



Compuesto 23d Compuesto 6a

Se agregó MsCl (75 mL, 0,969 mmol) a una solución de Compuesto 23d (0,248 g, 0,388 mmol) y Et_3N (0,27 mL, 1,94 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 mL) a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (10,0 mL) después de 30 minutos y se diluyó con CH_2Cl_2 (30 mL). Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó el mesilato en bruto en DMSO anhidro (3,0 mL) y se trató con $NaBH_4$ (59,0 mg, 1,552 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85° C durante 48 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl acuoso (10 mL, 1,0 M). Se extrajo la fase acuosa resultante con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se purificó el producto en bruto usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 5/1) para dar Compuesto 6a (0,11 g, 45 % para 2 Pasos).

Paso B:

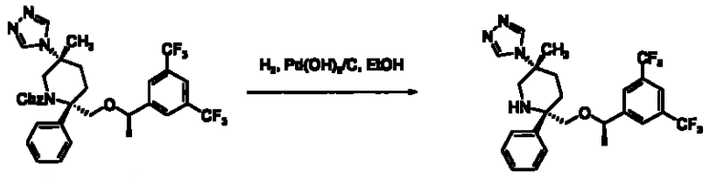


Compuesto 6a Compuesto 6b

245

Se calentó una mezcla de Compuesto 6a (0,11 g, 0,176 mmol) y polvo de Zn (0,114 g, 1,76 mmol) en HOAc (1,5 mL) a 60° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de CELITE y se lavó el residuo con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y se tomó el residuo en EtOAc (25 mL) y se lavó con una solución de NaOH (4,0 N, 10 mL). Se extrajo la fase acuosa resultante con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó la amina en bruto (67,1 mg, 0,113 mmol) en piridina (1,0 mL) y se la trató con HC(O)NHNHC(O)H (29,8 mg, 0,339 mmol), TMSCl (0,214 mL, 1,69 mmol) y Et_3N (0,118 mL, 0,847 mmol) a temperatura ambiente en un tubo sellado. La mezcla se calentó entonces a 100° C durante 2,5 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con HCl (10 mL, 2,0 N). Se extrajo la fase acuosa resultante con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (EtOAc/MeOH, v/v = 20/1) para dar Compuesto 6b (37 mg, 33 % para 2 Pasos).

Paso C:



Compuesto 6b

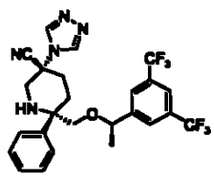
Compuesto 6

Se trató Compuesto 6b (36,5 mg, 0,0565 mmol) en EtOH (2,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (7,3 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a

27
246

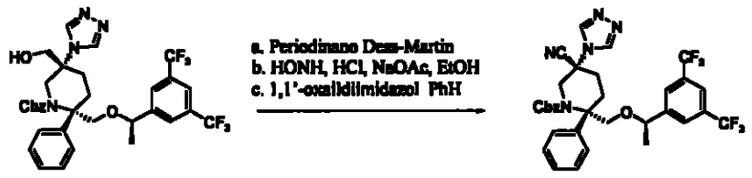
través de una almohadilla de CELITE y se lavó el residuo con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto usando TLC preparatoria (EtOAc/MeOH/Et_3N, v/v/v = 40/1/0,1) para dar Compuesto 6 (20 mg, 69 %). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 513,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 7



Compuesto 7

Paso A:



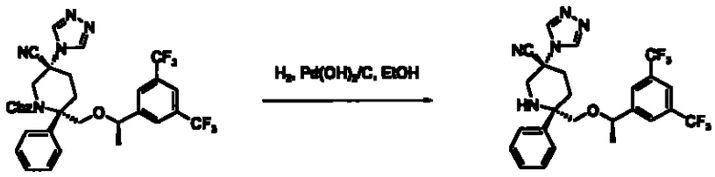
Compuesto 12a

Compuesto 7a

Se agregó Periodinano Dess-Martin (0,114 g, 0,268 mmol) a una mezcla de Compuesto 12a (70,5 mg, 0,107 mmol) y $NaHCO_3$ (0,112 g, 1,34 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de ser diluída con la adición de EtOAc (30 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (3 x 10 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una sollución de NaOH (10 mL, 1,0 N), agua (10 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el aldehído en bruto (70,5 mg, 0,107 mmol) se disolvió en EtOH (3,0 mL) y se trató con $HONH_2$•HCl (74,4 mg, 1,07 mmol) y NaOAc (43,9 mg, 0,535 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

agitó durante 12 horas antes de ser diluída con EtOAc (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se obtuvo la oxima en bruto (63 mg, 0,093 mmol) que se tomó en benzeno (2,0 mL) y se trató con 1,1'-oxalildiimidazol (35,4 mg, 0,186 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80° C durante 3 horas antes de ser enfriada a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl acuoso (0,5 N, 5 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (EtOAc) para dar Compuesto 7a (39 mg, 55 % para 3 Pasos).

Paso B:

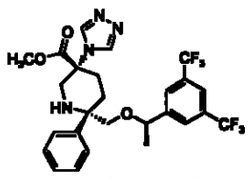


Compuesto 7a — Compuesto 7

Se trató Compuesto 7a (39 mg, 0,059 mmol) en EtOH (2,5 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (7,8 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria ($EtOAc/Et_3N$, v/v = 100/0,1) para dar Compuesto 7 (12,2 mg, 40 %). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 524,3.

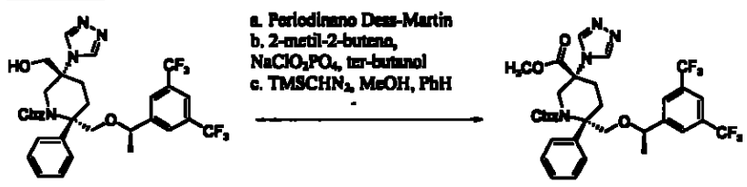
248

EJEMPLO PREPARATORIO 8



Compuesto 8

Paso A:



Compuesto 12a

Compuesto 8a

Se agregó Periodinano Dess-Martin (0,325 g, 0,767 mmol) a una mezcla de Compuesto 12a (0,202 g, 0,306 mmol) y $NaHCO_3$ (0,322 g, 3,83 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 1 hora antes de ser diluida con EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (3 x 15 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (15 mL, 1,0 N), agua (10 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó el aldehído en bruto (0,202 g) en tert-butanol (4,0 mL) y agua (1,0 mL) y se trató con $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (84,4 mg, 0,612 mmol), $NaClO_2$ (96,8 mg, 1,07 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,227 mL, 2,14 mmol) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y luego se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con NH_4Cl acuoso. Se extrajo la fase acuosa resultante con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se disolvió el ácido en bruto en benzeno (4,0 mL) y MeOH (1,0 mL). La solución resultante se trató con

249

$TMSCHN_2$ (0,306 mL, 0,612 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 5/1 a 1/3) para dar Compuesto 8a (62 mg, 29 % para 3 Pasos).

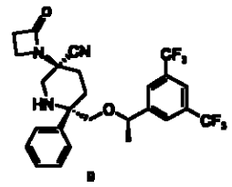
Paso B:



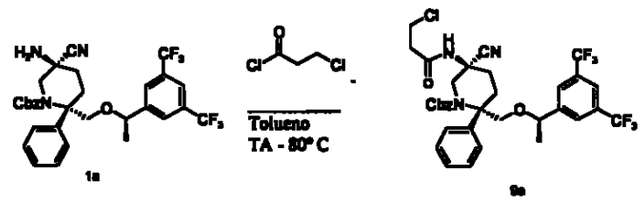
Compuesto 8a Compuesto 8

Se trató Compuesto 8a (62 mg, 0,090 mmol) en EtOH (3,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (12,4 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y se lavó el residuo con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (EtOAc/MeOH, v/v = 6/1) para dar Compuesto 8 (42 mg, 84 %). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 557,3.

EJEMPLO PREPARATORIO 9

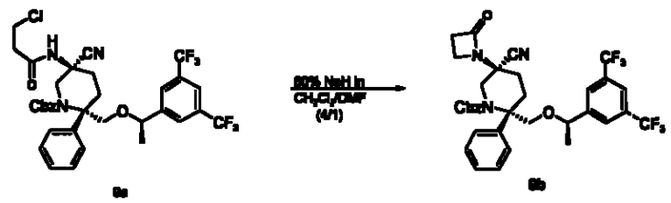


Paso 1:



En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se tomó Compuesto 42b (0,21 g, 0,35 mmol, 1,0 equiv) en 2 mL de tolueno. Entonces se agregó cloruro de 3-cloropropionilo (0,037 mL, 0,38 mmol, 1,1 equiv) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (60:40 EtOAc/hexano) y MS, lo cual mostró que todavía quedaba algo de material inicial presente. La mezcla de reacción se calentó, en consecuencia, a 80° C. Al completarse la reacción después de una hora adicional de calentamiento, se concentró la mezcla para dar el producto en bruto de Compuesto 9a (0,2 g), que se usó en el siguiente Paso sin purificación adicional.

Paso 2:



En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL secado a llama, se tomó Compuesto 9a (0,2 g, 0,287 mmol, 1,0 equiv) en una solución 0,5 M de CH_2Cl_2/DMF seco (relación 4/1) (4,59 mL/1,15 mL). A esta mezcla se agregó muy lentamente una solución 0,5 M de NaH al 60 % (0,012 g, 0,316 mmol, 1,1 equiv) en CH_2Cl_2/DMF seco (relación 4/1; 5,06 mL/1,26 mL) usando una bomba a jeringa durante un periodo de 3,5 horas y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC

(40:60 EtOAc/hexano) y MS. La reacción se completó en un 60 % y entonces se diluyó con CH_2Cl_2 y se la apagó con NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar producto en bruto (0,18 g), que se purificó mediante cromatografía BIOTAGE (30/70 EtOAc/ hexano) para dar Compuesto 9b (0,125 g).

MS por electropulverización [M+1] 660,2.

Paso 3:

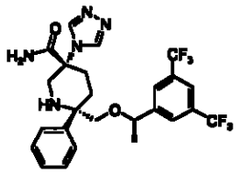


Se disolvió Compuesto 9b (0,125 g, 0,189 mmol, 1,0 equiv) en MeOH seco (1,0 mL) y se trató con $Pd(OH)_2$ al 20 % (60 % en peso) en una atomósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el progreso de la reacción se monitoreó con TLC (60:40 EtOAc/hexano). La reacción se completó en 20 minutos y la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE, se lavó usando EtOAc y se concentró para dar producto en bruto. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía preparatoria de placa (45/55 EtOAc/ hexano) para dar Compuesto 9 (0,071g, 71 %).

MS por electropulverización [M+1] 526,3.

HRMS (FAB) calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_3O_2$ (M+1) 526,1932, se encontró 526,1929.

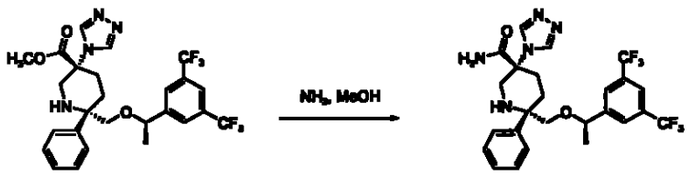
EJEMPLO PREPARATORIO 10



Compuesto 10

252

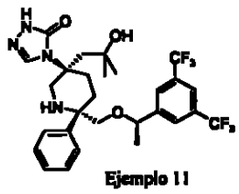
Paso A:



Compuesto 8 Compuesto 10

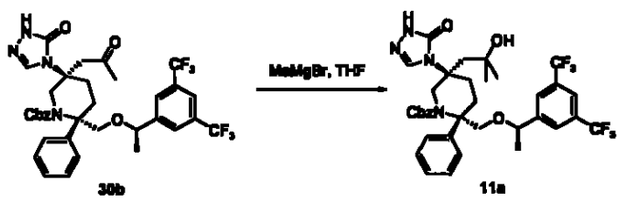
En una bomba de Parr se calentó a 80° C durante 5 días una solución de Compuesto 8 (35 mg, 0,063 mmol) en una solución de metanol de amoníaco (3,0 mL, 7,0 M). El sistema se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) para dar Compuesto 10 (26,8 mg, 79 %). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 542,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 11



Ejemplo 11

Paso 1:



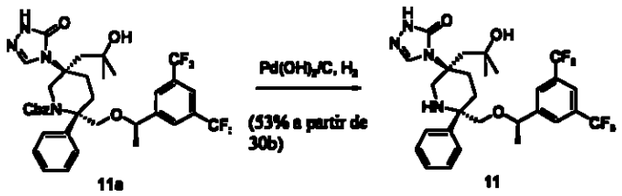
30b 11a

Una solución de bromuro de metilmagnesio en ter-butiléter (0,42 mL, 1,0 M, 0,42 mmol, 6,2 equiv.) se introdujo mediante jeringa en una solución de Compuesto 30b (48 mg, 0,068 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (1 mL) a 0° C. La

253

mezcla de reacción se calentó entonces hasta temperatura ambiente. Luego de que la TLC (eluyente EtOAc) demostró que la reacción estaba completa, se diluyó la mezcla de reacción con éter y se lavó con una solución de NH_4Cl acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar producto en bruto, Compuesto 11a, que se usó en el siguiente Paso sin purificación.

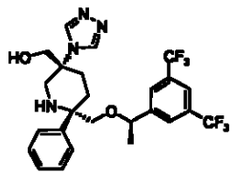
Paso 2:



11a 11

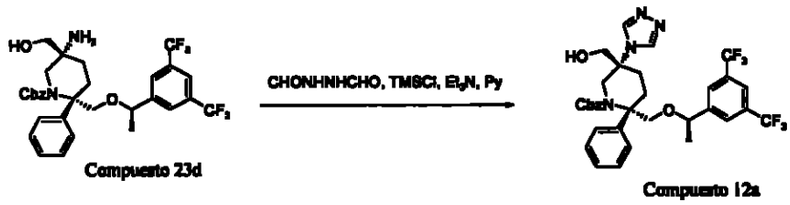
Usando el mismo procedimiento que el del Ejemplo 31, Paso 6, se hidrogenó el Compuesto 11a en bruto para dar Ejemplo 30b puro (rendimiento 52,6 % a partir de Compuesto 11). MS $[M+1]^+$ 587,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 12



Compuesto 12

Paso A:

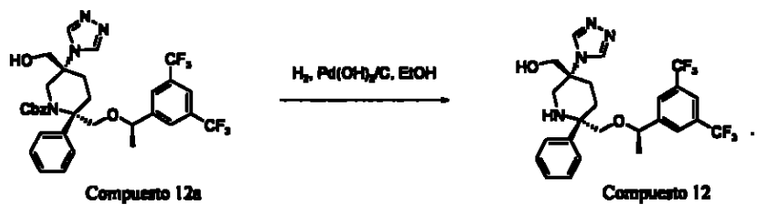


Compuesto 23d Compuesto 12a

254

HC(O)NHNHC(O)H (0,28 g, 3,18 mmol), TMSCl (2,0 mL, 15,9 mmol) y Et_3N (1,1 mL, 7,95 mmol) se agregaron sucesivamente a una solución de Compuesto 23d (0,647 g, 1,06 mmol) en piridina (5,0 mL) a temperatura ambiente en un tubo sellado. La mezcla se calentó entonces a 100° C durante 2,5 horas antes de ser enfriada a temperatura ambiente. Se diluyó entonces la mezcla con EtOAc (100 mL) y se lavó con HCl (35 mL, 2,0 N). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 25 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (25 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (EtOAc/MeOH, v/v = 5/1) para dar Compuesto 12a (0,48 g, 68 %).

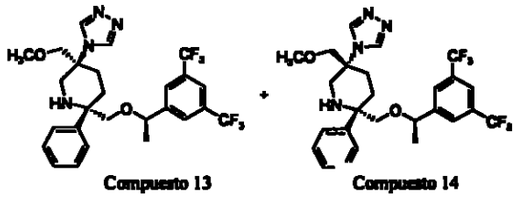
Paso b:



Compuesto 12a Compuesto 12

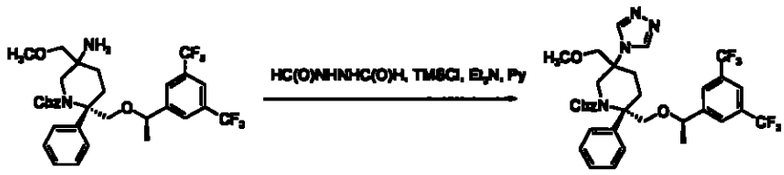
Se trató Compuesto 12a (32,6 mg, 0,049 mmol) en EtOH (2,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (6,5 mg, 10% en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (eluyente EtOAc/MeOH, v/v = 6/1) para dar Compuesto 12 (17,2 mg, 66%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 529,1.

EJEMPLOS PREPARATORIOS 13 y 14



Compuesto 13 Compuesto 14

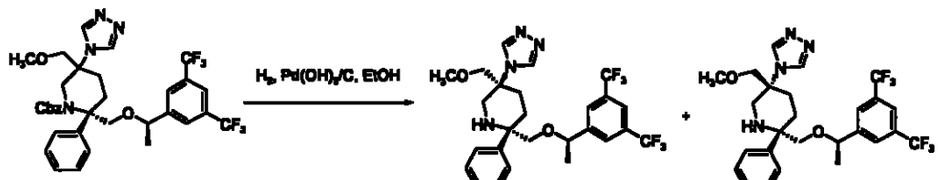
Paso A:



Compuesto 26a Compuesto 14a

HC(O)NHNHC(O)H (67,1 mg, 0,762 mmol), TMSCl (0,484 mL, 3,81 mmol) y Et_3N (0,266 mL, 1,905 mmol) se agregaron sucesivamente a una solución de Compuesto 26a (0,155 g, 0,254 mmol) en piridina (2,0 mL) a temperatura ambiente en un tubo sellado. La mezcla se calentó entonces a 100° C durante 2,5 horas antes de ser enfriada a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con HCl (15 mL, 2,0 N). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (25 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE eluyente (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) para dar Compuesto 14a (0,129 g, 75%).

Paso B:

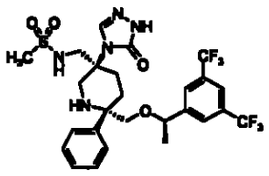


Compuesto 14a Compuesto 13 Compuesto 14

256

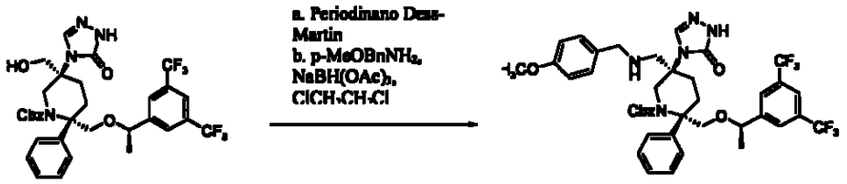
Se trató Compuesto 14a (129 mg, 0,19 mmol) en EtOH (4,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (25,8 mg, 10% en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y se lavó el residuo con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria ($EtOAc/Et_3N$, v/v = 100/0,1) para dar Compuesto 13 (36 mg, 35%, MS por electropulverización $[M+1]^+$ 543,1) y Compuesto 14 (30 mg, 29%, MS por electropulverización $[M+1]^+$ 543,1).

EJEMPLO PREPARATORIO 15



Compuesto 15

Paso A:



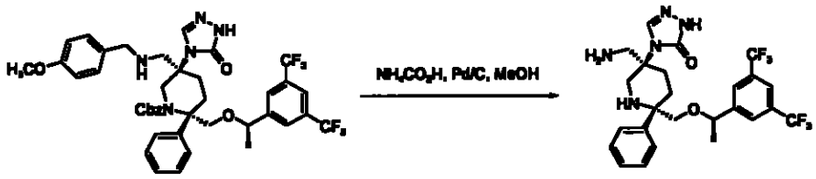
Compuesto 23g Compuesto 15a

Se agregó Periodinano Dess-Martin (57,7 mg, 0,136 mmol) a una mezcla de Compuesto 23g (46 mg, 0,0678 mmol) y $NaHCO_3$ (57 mg, 0,678 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de ser diluida con EtOAc (20 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (3x10 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas

257

combinadas se lavaron con solución de NaOH (10 mL, 1,0 N), agua (10 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó el aldehído en bruto (46 mg, 0,0679 mmol) en $ClCH_2CH_2Cl$ (1,0 mL) y se trató con coladores moleculares 4Å (15 mg) y para-metoxibenzilamina (26,7 µl, 0,204 mmol), seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (86,4 mg, 0,408 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sistema entonces se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar Compuesto 15a (38 mg, 70% para 2 Pasos).

Paso B:

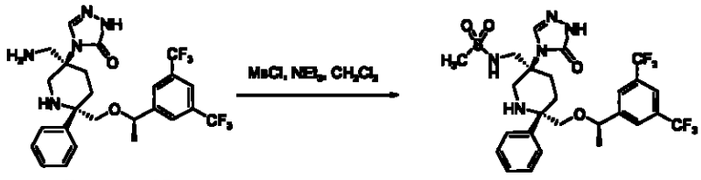


Compuesto 15a Compuesto 15b

Una mezcla de Compuesto 15a (46,6 mg, 0,0584 mmol), Pd/C (46,6 mg, 10% en peso), y NH_4CO_2H (36,8 mg, 0,584 mmol) en MeOH (2,0 mL) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de CELITE, y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida para dar un producto en bruto, que fue tomado con EtOAc (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la

filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria (MeOH/EtOAc, v/v = 1/10) para dar Compuesto 15b (18 mg, 57%).

Paso C:

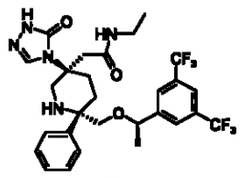


Compuesto 15b

Compuesto 15

Se agregó MsCl (2,5 μL, 0,0324 mmol) a una solución de Compuesto 15b (8,8 mg, 0,0162 mmol) y Et_3N (5,4 μL, 0,0388 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 0° C. La reacción se apagó con agua (5,0 mL) en 30 minutos y se diluyó con EtOAc (15 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 1/5) para dar Compuesto 15 (7,2 mg, 72%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 622,3.

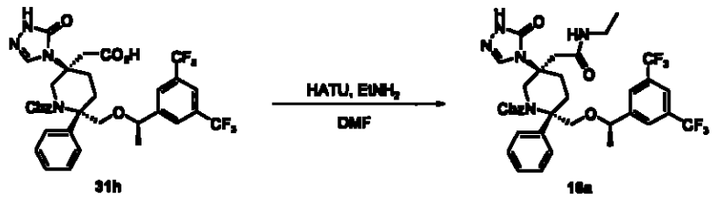
EJEMPLO PREPARATORIO 16



Compuesto 16

Paso 1:

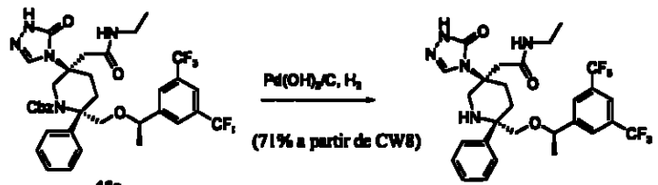
259



31h 16a

Usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 30, Paso 1, se preparó entonces Compuesto 16a usando etilamina en lugar de sal de clorhidrato de N,N-dimetilamina y sin usar diisopropiletilamina. El producto en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación.

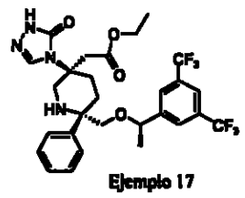
Paso 2:



16a Compuesto 16

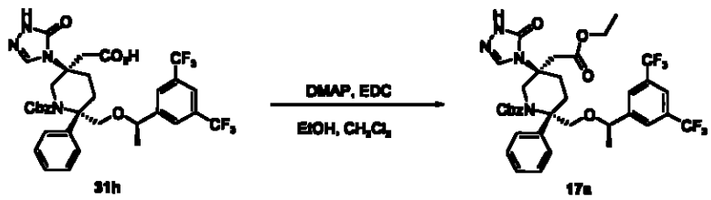
Usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 31, Paso 6, se hidrogenó el Compuesto 16a en bruto para dar Ejemplo 16 puro (rendimiento 70,5% a partir de Compuesto 16). MS $[M+1]^+$ 600,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 17



Ejemplo 17

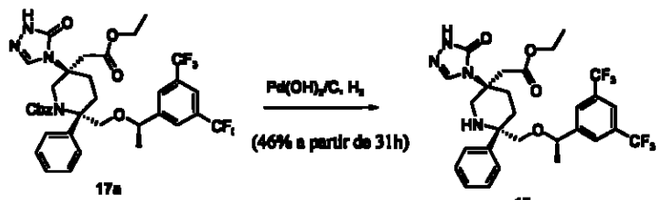
Paso 1:



31h 17a

Una solución de Compuesto 31h (46,3 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (1 mL) se enfrió a 0° C. A esta solución se le agregaron secuencialmente DMAP (8 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.), y etanol (36 µL). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se la concentró hasta secar. Se tomó el residuo en EtOAc y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, Compuesto 17a, que se usó en el siguiente Paso sin purificación.

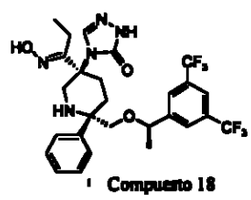
Paso 2:



17a 17

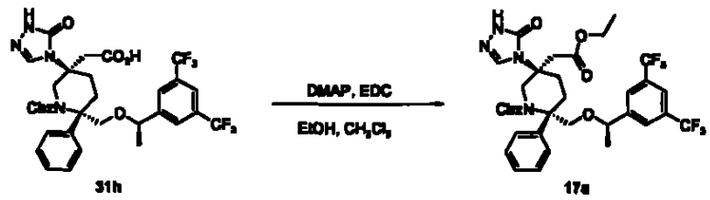
Usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 31, Paso 6, se hidrogenó el Compuesto 17a en bruto para dar el 17 puro (rendimiento 46% a partir de Compuesto 31h). MS $[M+1]^+$ 601,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 18



Compuesto 18

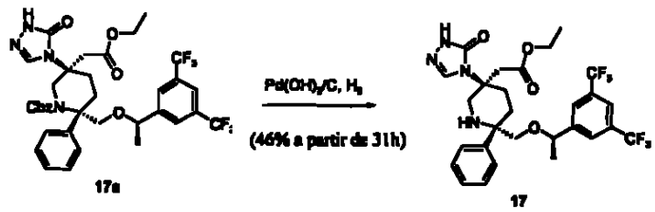
261



31h 17a

Una solución de Compuesto 31h (46,3 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (1 mL) se enfrió a 0° C. A esta solución se le agregaron secuencialmente DMAP (8 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.), y etanol (36 µL). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se la concentró hasta secar. Se tomó el residuo en EtOAc y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, Compuesto 17a, que se usó en el siguiente Paso sin purificación.

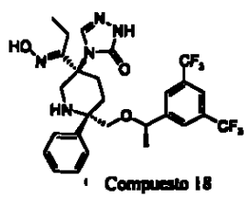
Paso 2:



17a 17

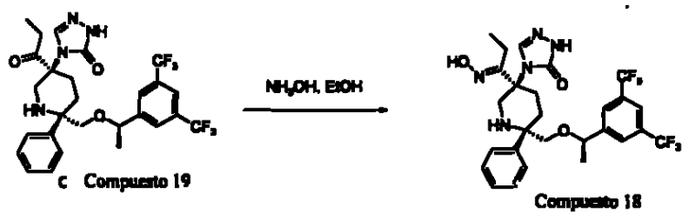
Usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 31, Paso 6, se hidrogenó el Compuesto 17a en bruto para dar el 17 puro (rendimiento 46% a partir de Compuesto 31h). MS $[M+1]^+$ 601,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 18



Compuesto 18

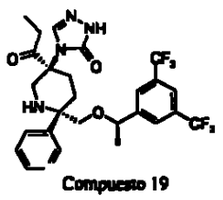
Paso A:



Compuesto 19 Compuesto 18

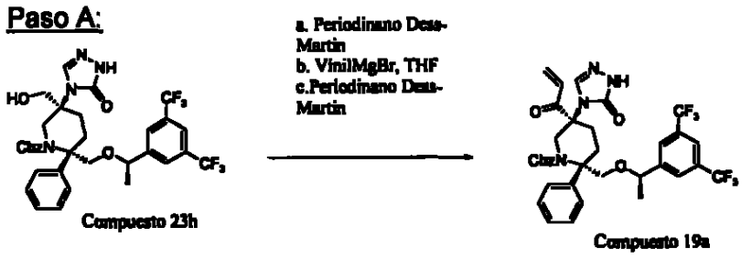
Se trató Compuesto 19 (10 mg, 0,0175 mmol) en EtOH (1,5 mL) con $HONH_2 \cdot HCl$ (12,2 mg, 0,175 mmol) y NaOAc (7,2 mg, 0,0876 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó entonces a 60° C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó con TLC preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar Compuesto 18 (10 mg, 98%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 586,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 19



Compuesto 19

Paso A:



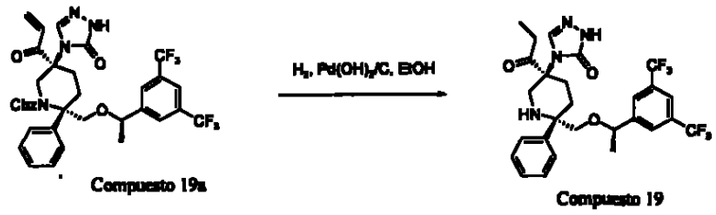
Compuesto 23h Compuesto 19a

263

Se agregó Periodinano Dess-Martin (0,252 g, 0,595 mmol) a una mezcla de Compuesto 23h (0,202 g, 0,297 mmol) y $NaHCO_3$ (0,25 g, 2,97 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de ser diluida con EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$ saturada (3x15 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH (15 mL, 1,0 N), agua (10 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó el aldehído en bruto (0,202 g) en THF anhidro (4,0 mL) y se trató con CH_3MgBr (1,19 mL, 1,19 mmol, 1,0 M in THF) a -78° C. La temperatura de reacción se aumentó lentamente hasta temperatura ambiente y se apagó la reacción en 2 horas mediante la adición lenta de solución de NH_4Cl acuosa saturada (10 mL). La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (50 mL) y se neutralizó con HCl 0,5 N hasta que la fase acuosa se acidificó ligeramente. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó el alcohol secundario en bruto (0,21 g) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) y se trató con Periodinano Dess-Martin (0,379 g, 0,894 mmol) y $NaHCO_3$ (0,375 g, 4,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de ser diluida con EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$ saturada (3x15 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de NaOH (15 mL, 1,0 N), agua (10 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar Compuesto 19a (90 mg, 43% para 3 Pasos).

264

Paso B:

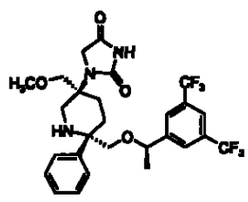


Compuesto 19a

Compuesto 19

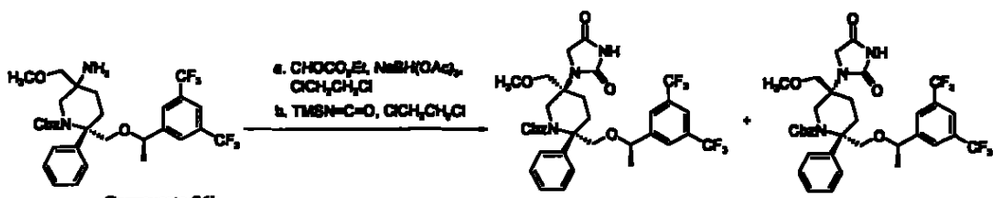
Se trató compuesto 19a (57,4 mg, 0,0816 mmol) en EtOH (3,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (11,5 mg, 10% en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y se lavó el residuo con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar Compuesto 19 (41 mg, 88%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 571,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 20



Compuesto 20

Paso A:



Compuesto 26b

Compuesto 20a

Compuesto 20b

Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (81,4 mg, 0,384 mmol) a temperatura ambiente a una solución de Compuesto 26b (79,9 mg, 0,128 mmol), $CHOCO_2Et$ (37,8 µl,

265

0,192 mmol, 45-50% en tolueno), y coladores moleculares 4Å (30 mg) en $ClCH_2CH_2Cl$ (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas antes de ser diluida con EtOAc (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó el producto en bruto (91 mg, 0,128 mmol) en $ClCH_2CH_2Cl$ (0,5 mL) y se trató con TMSN=C=O (2,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70° C durante 72 horas antes de eliminar el solvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar una mezcla de Compuesto 20a y 20b, que fue purificada adicionalmente mediante HPLC quiral OD para dar Compuesto 20a puro (30 mg, 33%) y Compuesto 20b (25 mg, 28%).

Paso B:

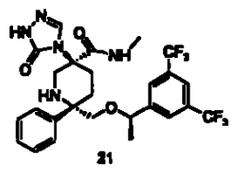


Compuesto 20a Compuesto 20

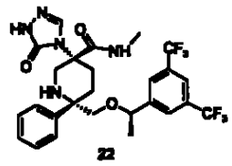
Se trató compuesto 20a (23 mg, 0,0325 mmol) en EtOH (2,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (4,6 mg, 10% en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 a 1/9) para dar Compuesto 20 (14,3 mg, 77%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 574,3

EJEMPLOS PREPARATORIOS 21 y 22

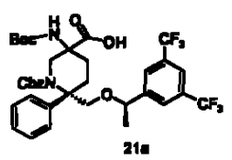
266



21



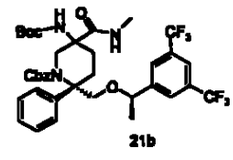
22



21a

PYBOP, DIEA

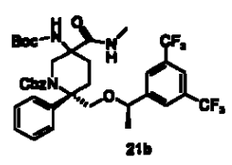
$MeNH_2$, CH_2Cl_2



21b

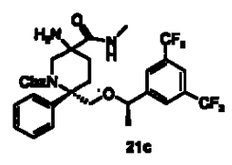
Se disolvió Compuesto 21a (1,0 g, 1,4 mmol, 1,0 equiv) en CH_2Cl_2 (16 mL) y la solución se enfrió a 0° C. Se agregó diisopropilamina (0,54 g, 4,2 mmol, 3,0 equiv.) a la mezcla de reacción, seguido de PYBOP (0,88 g, 1,7 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 5 minutos, luego se llevó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se agregó metilamina en exceso (7,0 mL, 14 mmol, 10,0 equiv.) como solución 2,0M en THF. El matraz se calentó ligeramente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (eluyente EtOAc/MeOH 95/5). Al completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con H_2O y EtOAc, se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, y se concentró para dar un producto en bruto (1,9 g) en forma de un sólido blanco. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía BIOTAGE (1:1 a 2:1 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 21b en forma de un sólido blanco (0,72 g, 72%).

MS por electropulverización [M+1] 738,2.



21b

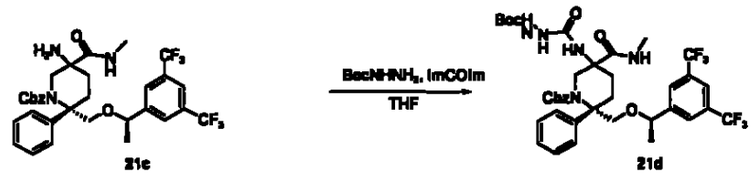
TFA, CH_2Cl_2



21c

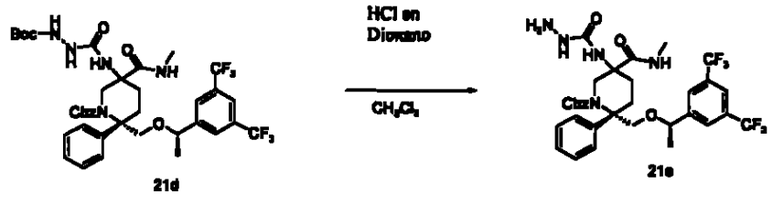
267

Se disolvió Compuesto 21c (0,7 g, 0,95 mmol, 1,0 equiv) en CH_2Cl_2 (10 mL) en una atmósfera N_2. A la reacción se le agregó TFA en exceso (2,0 g, 19,4 mmol, 20,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (eluyente EtOAc/MeOH 1/1), que indicó que todavía se hallaba presente algo de material inicial. En consecuencia, se agregaron 10,0 equiv. de TFA y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 h. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0° C, se apagó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas orgánica y acuosa, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, y se concentró para dar el Compuesto 21d (0,6 g, 99%) en forma de una espuma blanca.



21c 21d

Se disolvió Compuesto 21c (0,24 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv) en 5 mL de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0° C. En otro matraz de cuerpo redondo se combinaron carbonildiimidazol (0,15 g, 0,90 mmol, 2,4 equiv) y carbazato de tert-butilo (0,1 g, 0,76 mmol, 2,0 equiv) en THF anhidro (2 mL). Se dejó agitar la solución durante 30 minutos y se la agregó mediante cánula a la solución de Compuesto 21c durante 1 min. La cánula se enjuagó con THF anhidro (1 x 0,8 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se consumió el material inicial. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se concentró al vacío para producir una espuma incolora. La mezcla en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (2%-5% $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar Compuesto 21d (0,22 g, 74%) en forma de un sólido blanco.



21d 21e

Se disolvió Compuesto 21d (0,22 g, 0,28 mmol, 1 equiv) en 15 mL de CH_2Cl_2 anhidro en una atmósfera de nitrógeno., La solución se enfrió a 0°C. Se agregó HCl (1,4 mL, 5,6 mmol, 20 equiv, solución 4 M en dioxano) y se dejó que la solución alcance la temperatura ambiente y se la agitó durante una noche. La solución se enfrió a 0° C y se apagó con solución de $NaHCO_3$ saturada (5 mL) y se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se filtró y se concentró en vacío para dar un sólido blanco. La mezcla en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (5%-8% MeOH/CH_2Cl_2) para dar Compuesto 21e (0,15 g, 79%) en forma de un sólido blanco.



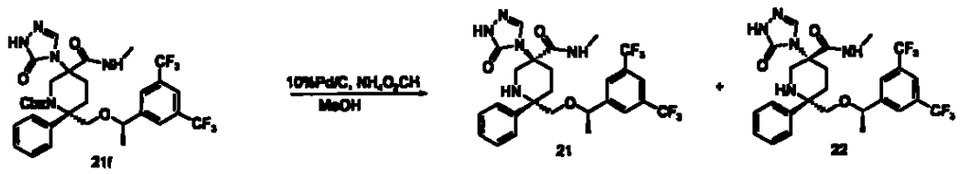
21e 21f

Se disolvió Compuesto 21e (0,15 g, 0,22 mmol, 1,0 equiv) en DMF anhidro (1 mL). Se agregó acetato de foramidina (0,126g, 1,2 mmol, 5,5 equiv.) seguido de ácido acético (0,69 mL, 1,2 mmol, 5,5 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 80° C durante 30 minutos. Se encontró material inicial residual mediante análisis TLC y, en consecuencia, se llevó la mezcla de reacción a reflujo durante otras 6 horas. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (eluyente CH_2Cl_2/MeOH 9/1). Al completarse la reacción, se enfrió la mezcla de reacción a

269

temperatura ambiente, se apagó con H_2O, y se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, y se concentró para dar un producto en bruto (0,131 g) en forma de espuma blanca. Se llevó a cabo la purificación usando cromatografía BIOTAGE (gradiente de CH_2Cl_2 al 100% a MeOH (95:5)) para dar Compuesto 21f en forma de un sólido blanco (0,11g, 72%).

MS por electropulverización [M+1] 706,4.



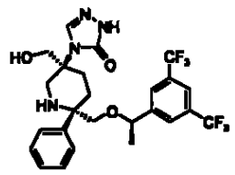
21f 21 22

Se disolvió Compuesto 21f (0,02 g, 0,028 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH seco (1,0 mL) y se trató con Pd/C al 10% (40% en peso) seguido de formiato de amonio (0,09 g, 0,14 mmol, 5,0 equiv.) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se monitoreó mediante TLC (eluyente CH_2Cl_2/MeOH 9/1). La reacción se completó en 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE, se lavó usando EtOAc, y se concentró en vacío. Se tomó el residuo resultante en EtOAc, y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, seguido de salmuera y H_2O para dar un producto en bruto (0,019 g) en forma de una película sólida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía BIOTAGE (gradiente de 2% a 6% MeOH/CH_2Cl_2). El producto desgasificado fue convertido a la sal de HCl para dar una mezcla de Compuestos 21 y 22 (0,014 g) en forma de sólido blanco.

HRMS (FAB) calculada para $C_{28}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1)572,2096, se encontró 572,2103.

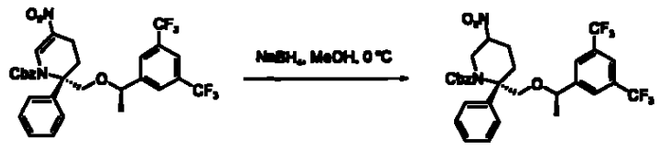
EJEMPLO PREPARATORIO 23

270



Compuesto 23

Paso A:



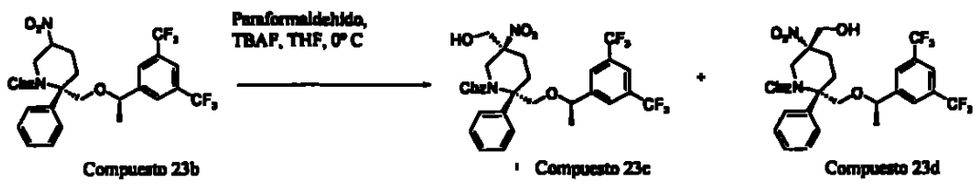
Compuesto 23a

Compuesto 23b

Se agregó $NaBH_4$ (2,42 g, 64,1 mmol) en 4 porciones a una solución de Compuesto 23a en MeOH (160 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se dejó aumentar la temperatura de la reacción hasta TA. La reacción se apagó agregando lentamente solución de NH_4Cl acuosa saturada (50 mL). La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (400 mL) y se neutralizó con HCl 0,5 N hasta que la fase acuosa se acidificó ligeramente. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (hexano/EtOAc, v/v = 7/1). Se eliminó el solvente a presión reducida para dar Compuesto 23b, 17,4 g (89%) en forma de un jarabe amarillento.

271

Paso B:



Se agregó por goteo TBAF (2,23 mL, 2,23 mmol, 1,0 M en THF) a una mezcla de Compuesto 23b (9,1 g, 14,89 mmol) y paraformaldehído (3,85 g) en THF (100 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 8 horas antes de apagarla con la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL). La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (250 mL) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (100 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó mediante BIOTAGE (CH_2Cl_2/EtOAc, v/v = 100/0,5) para dar Compuesto 23c (6,0 g, 63%) y 23d (2,34 g, 24%).

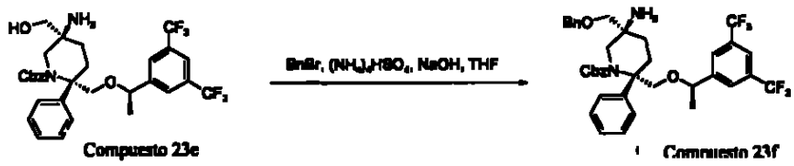
Paso C:



Una mezcla de Compuesto 23c (7,54 g, 11,76 mmol) y polvo de Zn (7,68 g, 117,6 mmol) en HOAc (120 mL) se calentó a 60° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtro a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (50 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y se tomó el residuo en EtOAc (250 mL) y se lavó con solución de NaOH (50 mL, 4,0

N). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (100 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 y EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) para dar Compuesto 23e (6,4 g, 89%).

Paso D:

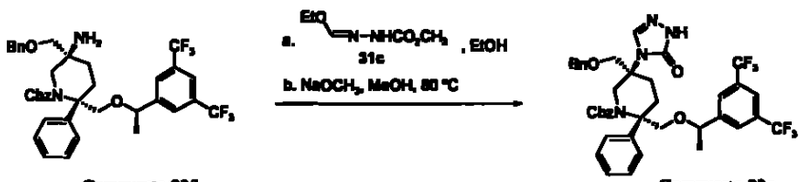


Compuesto 23e

Compuesto 23f

Se agregó BnBr (0,668 mL, 5,58 mmol) a TA a una mezcla en agitación enérgica de Compuesto 23e (3,1 g, 5,07 mmol) y Bu_4NHSO_4 (0,334 g, 1,014 mmol) en THF (20 mL) y solución acuosa de NaOH (20 mL, 50% en peso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de diluirla con EtOAc (250 mL) y de lavarla con agua (100 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (100 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 a 1/7) para dar Compuesto 23f (2,8 g, 79%).

Paso E:



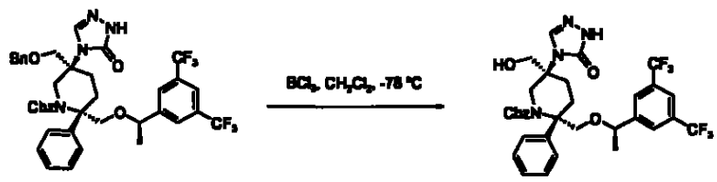
Compuesto 23f

Compuesto 23g

273

Se calentó una solución de Compuesto 23f (2,72 g, 3,88 mmol) y reactivo 31c (o sea, metiléster de ácido N-etoximetilén-hidrazin carboxílico) (2,83 g, 19,4 mmol) en EtOH (15 mL) a 60° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (15 mL) y luego se trató con $NaOCH_3$ (7,0 mL, 38,8 mmol, 30% en MeOH). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80° C durante 4 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y solución acuosa de NH_4Cl (75 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (100 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 2,5/1 a 1/1) para dar Compuesto 23g (2,54 g, 85%).

Paso F:



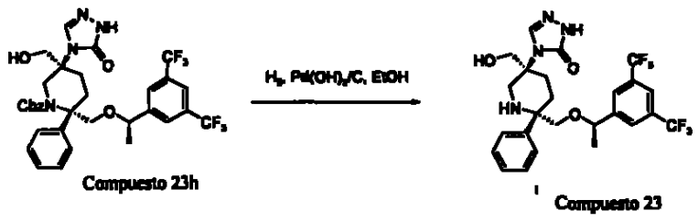
Compuesto 23g Compuesto 23h

Se agregó por goteo BCl_3 (3,26 mL, 3,26 mmol, 1,0 M en hexano) a una solución en agitación de Compuesto 23g (0,502 g, 0,653 mmol) en CH_2Cl_2 (45 mL) a -78° C. La reacción se apagó en 1 hora mediante la adición se solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 mL) a -78° C. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 a 1/9) para dar Compuesto 23h (0,39 g, 91%).

274

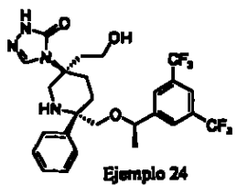
274

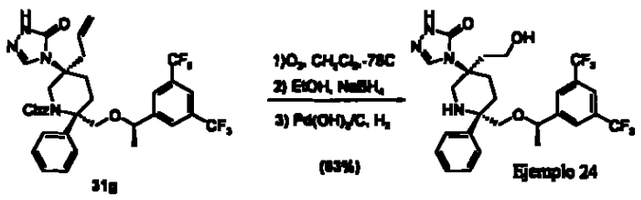
Paso G:



Se trató Compuesto 23h (100 mg, 0,152 mmol) en EtOH (5,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (20 mg, 10% en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y se lavó el residuo con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/7) para dar Compuesto 23 (68 mg, 82%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 545,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 24

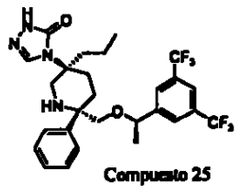




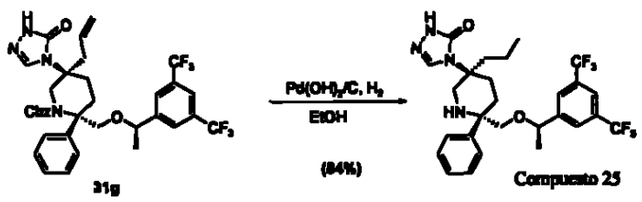
Una solución de Compuesto 31g (83,3 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (4 mL) se enfrió a -78° C. Luego se insufló O_3 a través de la solución hasta que la misma se tornó azul. Entonces se purgó la solución con

N_2 para eliminar el exceso de O_3, y la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. Se tomó entonces en etanol el residuo resultante (2 mL) y se lo trató con borohidruro de sodio (46 mg, 1,2 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (50% EtOAc/hexano) mostró que el material inicial se había consumido totalmente. La mezcla de reacción entonces se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en etanol absoluto (4 mL) y se trató con $Pd(OH)_2/C$ (80 mg, 20% en peso, 0,11 mmol, 0,88 equiv.) antes de hidrogenarlo con un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (5% $MeOH/CH_2Cl_2$) mostró que el material inicial se había consumido totalmente. La mezcla de reacción se concentró nuevamente hasta secarse. El residuo se tomó en etilacetato, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo nuevamente con etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron para dar el producto en bruto, que fue purificado mediante TLC preparatoria ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 5%) para dar Compuesto 24 puro (42 mg, rendimiento 63%). MS $[M+1]^+$ 559,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 25



Compuesto 25



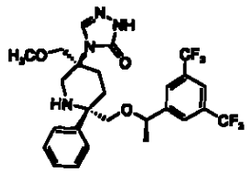
31g

Compuesto 25

276

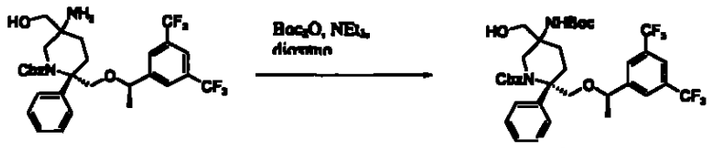
A una solución de Compuesto 31g (83,3 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto (3 mL) se agregó $Pd(OH)_2/C$ (20 mg, 20% en peso, 0,028 mmol, 0,88 equiv.) antes de hidrogenarla con un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (50% EtOAc/hexano) mostró que el material inicial se había consumido totalmente. La mezcla de reacción entonces se concentró hasta secarse. El residuo resultante se tomó en etilacetato, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó usanto TLC preparatoria (50% EtOAc/hexano) para dar el Compuesto 25 puro (15 mg, rendimiento 84%). MS $[M+1]^+$ 557,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 26



Compuesto 26

Paso A:



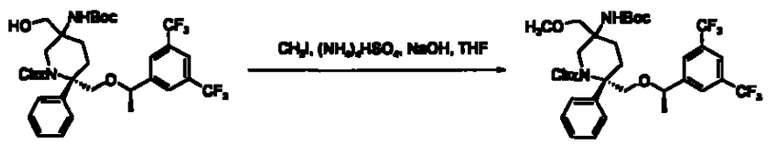
Compuesto 26a

Compuesto 26b

277

temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 8 horas antes de diluirla con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar Compuesto 26b (0,465 g, 85%).

Paso B:

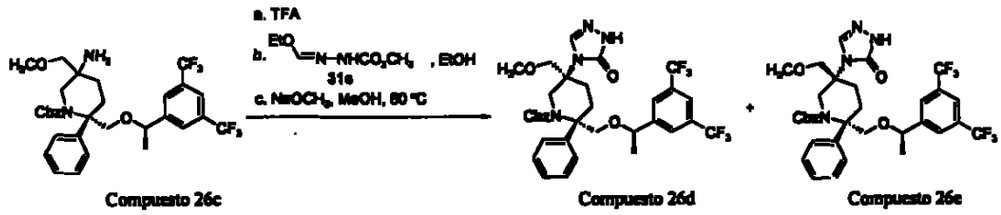


Compuesto 26b Compuesto 26c

Se agregó CH_3I (0,372 mL, 5,98 mmol) a TA a una mezcla en agitación enérgica de Compuesto 26b (0,425 g, 0,598 mmol) y Bu_4NHSO_4 (40,6 mg, 0,12 mmol) en THF (5,0 mL) y solución acuosa de NaOH (5,0 mL, 50% en peso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de diluirla con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (15 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 5/1) para dar Compuesto 26c (0,345 g, 80%).

278

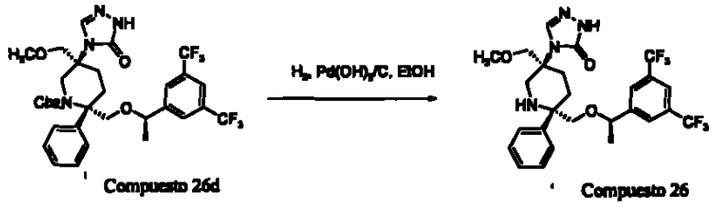
Paso C:



Se agitó una solución de Compuesto 26c (0,345 g, 0,476 mmol) en TFA (3,0 mL) a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de eliminar el solvente a presión reducida. El residuo se tomó en EtOAc (50 mL) y se lavó con solución de NaOH (4,0 N, 15 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, la amina cruda (0,29 g, 0,464 mmol) se disolvió en EtOH (3,0 mL) y se trató con reactivo 31c (0,46 g, 2,78 mmol). La solución resultante se calentó a 60° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (3,0 mL) y luego se trató con $NaOCH_3$ (0,672 mL, 3,712 mmol, 30% en MeOH). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60° C durante 4 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. El sistema se diluyó con la adición de EtOAc (50 mL) y solución acuosa de NH_4Cl (15 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/3) para dar una mezcla de Compuestos 26d y 26e (0,275 g, 83% para 3 Pasos) que se separaron con HPLC quiral OD (hexano/isopropanol v/v = 95/5) para dar Compuestos puros 26d y 26e.

279

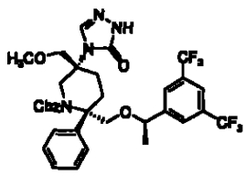
Paso D:



Compuesto 26d Compuesto 26

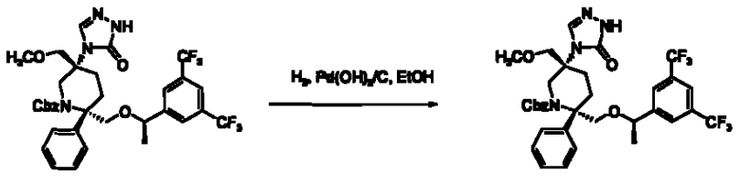
Se trató Compuesto 26d (38 mg, 0,0548 mmol) en EtOH (3,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (7,6 mg, 10% en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/4) para dar Compuesto 26 (25 mg, 82%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 559,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 27



Compuesto 27

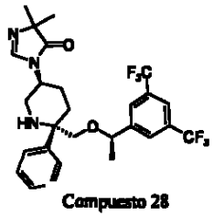
Paso A:



Compuesto 26e Compuesto 27

Se trató Compuesto 26e (41 mg, 0,0592 mmol) en EtOH (3,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (8,2 mg, 10% en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/4) para dar Compuesto 27 (26 mg, 79%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 559,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 28



Compuesto 28

Paso A:



Compuesto 44b Compuesto 28a

En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se disolvió Compuesto 44b (0,2 g, 0,45 mmol, 1,0 equiv) en DMF (5,0 mL). Se agregaron HATU (0,342 g, 0,90 mmol, 2,0 equiv), EDC (0,172 g, 0,90 mmol, 2,0 equiv), y DIEA (0,118 mL, 0,68 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se agregó Boc-α-metilalanina (0,109 g, 0,54 mmol, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche. La mezcla de reacción entonces se apagó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL), se diluyó con EtOAc (10 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL).

La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo resultante se purificó con TLC preparatoria (9/1 hexano/EtOAc) para dar 0,12 g (43%) de Compuesto 28a.

Paso B:

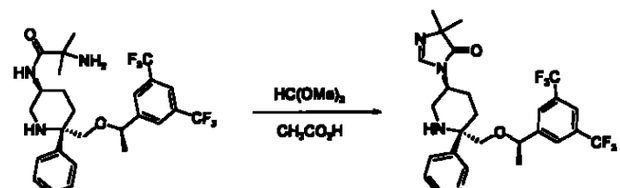


Compuesto 28a

Compuesto 28b

Se preparó Compuesto 28b mediante un método similar al del Compuesto 45c, descripto aquí abajo, en el que se hizo reaccionar una solución DCM de Compuesto 28a con TFA para eliminar el grupo protector Boc.

Paso C:



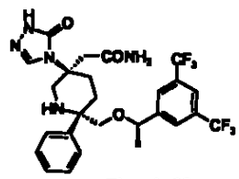
Compuesto 28b

Compuesto 28

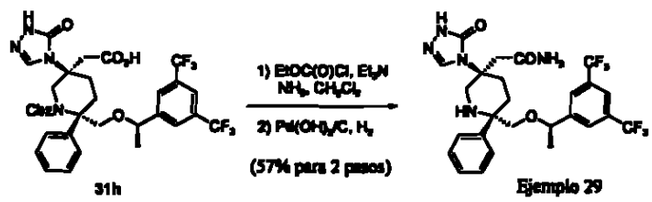
En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se disolvió Compuesto 28b (0,050 g, 0,094 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (1 mL), y luego se agregaron trimetilortoformiato (0,012 mL, 0,113 mmol, 1,2 equiv) y 1 gota de ácido acético. La solución se calentó a 60° C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 48 horas. La mezcla de reacción entonces se tomó en EtOAc (5 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El producto en bruto se purificó con TLC

preparatoria (EtOAc) para obtener 0,010 g de Compuesto 28. HRMS calculada para $C_{27}H_{29}F_8N_3O_2$ (M+H) 542,2242, se encontró 542,2222.

EJEMPLO PREPARATORIO 29



Ejemplo 29



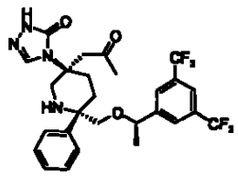
31h

Ejemplo 29

Se enfrió una solución de Compuesto 31h (39 mg, 0,055 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (1 mL) a -20° C. Luego se agregaron trietilamina (10 mL, 0,069 mmol, 1,25 equiv.) y etilcloroformiato (6,5 mL, 0,066 mmol, 1,2 equiv.). La solución resultante, de color verde pálido, se agitó a -15° C durante 30 minutos. Se insufló gas de amoníaco a través de la solución durante 20 minutos. La TLC (EtOAc) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con etilacetato, se lavó sucesivamente con HCl 1N (1 mL), solución acuosa de carbonato de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se disolvió en etanol absoluto (6 mL), al cual se agregó $Pd(OH)_2/C$ (17 mg, 20% en peso, 0,024 mmol, 0,43 equiv.) antes de adosar un balón de hidrógeno al matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (5% MeOH/EtOAc) mostró que el material inicial se había consumido totalmente. La

mezcla de reacción se concentró hasta secarse y el residuo se tomó en etilacetato, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se volvió a extraer con etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó usando TLC preparatoria (5% MeOH/EtOAc) para dar Ejemplo 29 puro (18 mg, rendimiento 57%). MS $[M+1]^+$ 572,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 30



Compuesto 30

Paso 1:

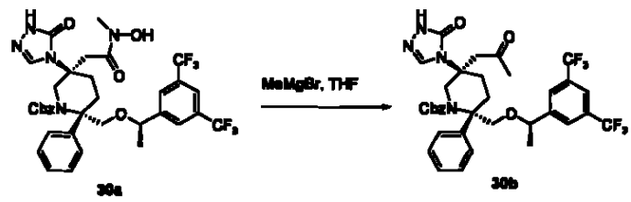


31h

A una solución de Compuesto 31h (450 mg, 0,64 mmol, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (3,5 mL), se agregaron sucesivamente HATU (290,5 mg, 0,764 mmol, 1,2 equiv.), sal de clorhidrato de N,N-dimetilamina (99 mg, 1,01 mmol, 1,6 equiv.) y diisopropiletilamina (0,50 µL, 2,87 mmol, 4,5 equiv.). La solución resultante, de color naranja, se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (5% MeOH/EtOAc) mostró que el material inicial se había consumido totalmente. La mezcla de reacción se vertió en diclorometano (200 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido cítrico medio saturado, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se

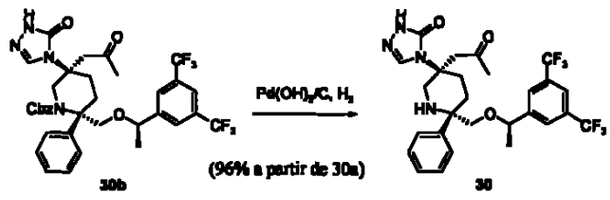
concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía BIOTAGE (EtOAc/Hexano = 3:1) para dar Compuesto 30a en forma de un sólido marrón (208 mg, rendimiento 43,6%).

Paso 2:



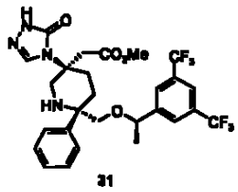
Se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (1,65 mL, 1,0 M en t-butiléter, 1,65 mmol, 6,0 equiv.) a una solución de Compuesto 30a (206 mg, 0,275 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (3 mL). La TLC (EtOAc) mostró que el material inicial se había consumido totalmente después de que la mezcla de reacción estuvo en agitación a temperatura ambiente durante 30 minuutos. La mezcla de reacción se diluyó entonces con etilacetato, se apagó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, Compuesto 30b. Compuesto 30b se usó en el siguiente Paso sin purificación.

Paso 3:



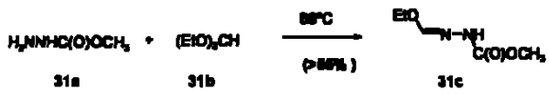
Usando el mismo procedimiento que el del Ejemplo 31, Paso 6, se hidrogenó el Compuesto en bruto 30b para dar Ejemplo 30 puro (150 mg, rendimiento 95,6% a partir de Compuesto 30a). MS $[M+1]^+$ 571,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 31



31

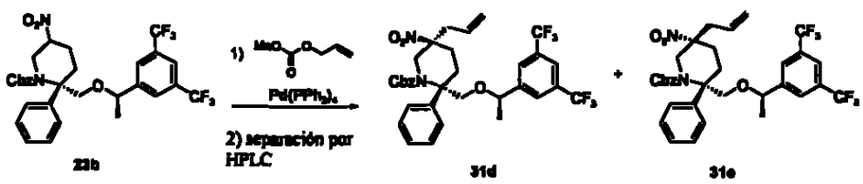
Paso 1:



31a 31b 31c

Se agregó Compuesto 31b (32 mL) a una solución de Compuesto 31a (1,0 g, 11,1 mmol, 1,0 equiv.) en trietilortoformiato. La solución se calentó a 88° C durante 36 horas, y entonces se concentró hasta secarse en vacío. El residuo resultante se recristalizó del EtOAc, para dar Compuesto 31c (0,94 g, rendimiento 58%).

Paso 2:

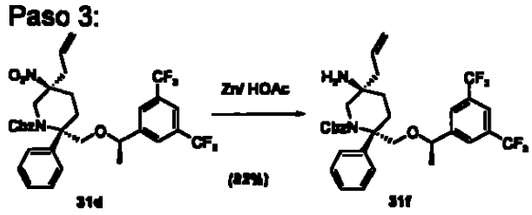


22b 31d 31e

286

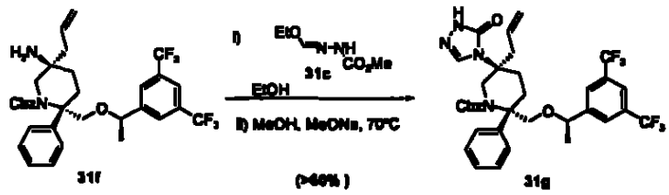
A una solución de Compuesto 23b (2,5 g, 4,1 mmol) en THF (20 mL) se le agregó alilmetilcarbonato (0,465 ml, 8,2 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (236 mg, 0,205 mmol). El recipiente de reacción se purgó tres veces con nitrógeno y entonces se dejó agitar la solución durante 16 horas. Entonces se eliminó el solvente y el residuo se filtró a través de un columna corta de sílice usando EtOAC 20% /hexano como eluyente. El filtrado se concentró y se separaron Compuestos 31d y 31e usando HPLC preparatoria. MS $[M+1]^+$ 651,1 para ambos Compuestos.

Paso 3:



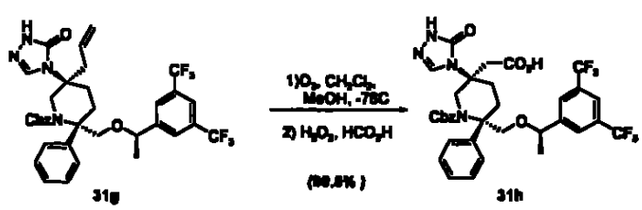
Se cargó un matraz de cuerpo redondo con Compuesto 31d (3,84 g, 5,90 mmol, 1,0 equiv.) y ácido acético glacial (20 mL). A la solución resultante amarillenta a 0° C se le agregaron varias porciones pequeñas de polvo de Zinc (3,86 g, 59,0 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas hasta que la TLC (EtOAc 30%/hexano) mostró que el material inicial Compuesto 31d se había consumido totalmente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con etilacetato, y se pasó a través de una almohadilla de CELITE en un embudo. La almohadilla de CELITE se lavó acabadamente con etilacetato y se combinó con el filtrado. El filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía BIOTAGE (EtOAc 30%/hexano) para dar un producto aceitoso incoloro puro, Compuesto 31f (3 g, rendimiento 81,9%).

287



Una solución de Compuesto 31f (33,4 mg, 0,054 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (0,4 mL) se trató con reactivo 31c (67,5 mg, 0,46 mmol, 5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Entonces se diluyó con metanol anhidro (1 mL) y se trató con metóxido de sodio, luego se la calentó a 88° C hasta que la TLC (EtOAc) mostró sólo producto. Se la concentró hasta secarse y entonces se la tomó en etilacetato, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se separaron las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con etilacetato. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que fue purificado mediante cromatografía BIOTAGE (25-40% EtOAc/hexano) para obtener Compuesto 31g puro (22,4 mg, rendimiento >60%).

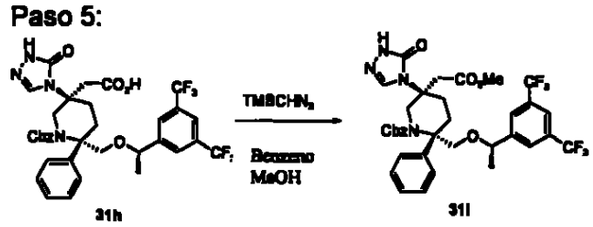
Paso 4:



Se disolvió Compuesto 31g (306 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (5 mL). La solución resultante incolora se enfrió a -78° C, luego se insufló O_3 a través de la solución hasta que se tomó violeta. Entonces se purgó la solución con N_2 para eliminar el exceso de O_3. La solución entonces se concentró hasta secarse. La espuma blanca resultante se disolvió en ácido

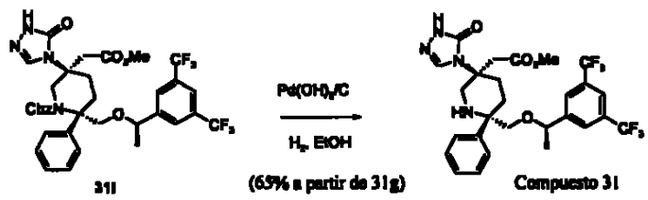
fórmico (1,5 mL) y se trató con peróxido de hidrógeno (1,5 mL, solución acuosa 30%) para formar una suspensión blanca, que se calentó a 80° C durante una noche. Los análisis de LCMS sólo mostraron el pico del producto. Se eliminó el solvente en vacío y el residuo se disolvió en etilacetato y se lavó con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ medio saturada. Las dos capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el Compuesto 31h (284,2 mg, rendimiento 90,6%). Compuesto 31h se usó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 5:



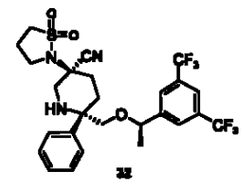
A una solución de Compuesto 31h (104 mg, 0,147 mmol, 1,0 equiv.) en benzeno (4 mL) y metanol (1 mL), se le agregó por goteo una solución 2,0M de trimetilsililidiazometano en hexanos (88 µL, 0,177 mmol, 1,2 equiv.). La TLC (10% $MeOH/CH_2Cl_2$) mostró que el material inicial había desaparecido totalmente después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el solvente para dar el producto en bruto, que se usó en el siguiente Paso sin purificación.

Paso 6:

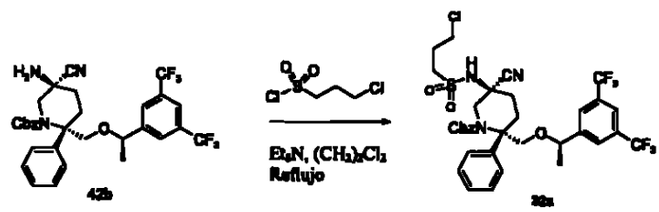


El producto en bruto obtenido en el Paso 5, Compuesto 31i, se disolvió en etanol absoluto (4,5 mL). A esta solución se agregó $Pd(OH)_2/C$ (46,7 mg, 20% en peso, 0,067 mmol, 0,45 equiv.), y entonces se hidrogenó la mezcla de reacción con un balón de hidrógeno. La reacción de hidrogenación se detuvo cuando la TLC (10% $MeOH/CH_2Cl_2$) mostró que el material inicial se había consumido. La mezcla de reacción diluida se pasó cuidadosamente a través de un embudo de CELITE y la almohadilla de CELITE se lavó acabadamente con metanol. El filtrado se concentró hasta secarse. El residuo resultante se purificó con TLC preparatoria (10% $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar el Compuesto 31 puro (56,2 mg, rendimiento 65% a partir de Compuesto 31g), MS $[M+1]^+$ 587,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 32



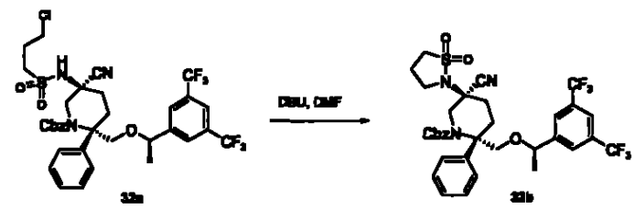
Paso 1:



En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se tomó Compuesto 42b (0,142 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv) en 3 mL de dicloroetano en una atmósfera N_2 y la mezcla de reacción se trató con Et_3N (0,048 ml, 0,34 mmol, 1,5 equiv) seguido de cloruro de 3-clorosulfonilpropilo (0,037 ml, 0,3 mmol, 1,2 equiv). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (60:40 EtOAc/hexano) y MS, que indicaron que no se había formado ningún producto deseado. Por lo tanto, se calentó la mezcla de reacción a reflujo. Después de una hora de calentamiento, la reacción estuvo completa. La mezcla de reacción entonces se enfrió y se diluyó con CH_2Cl_2, y se apagó con HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar Compuesto 32a en bruto (0,11 g), que se usó en el siguiente Paso sin purificación adicional.

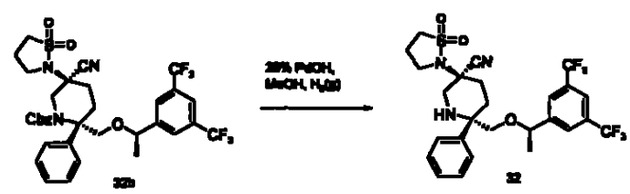
Paso 2:



En un matraz de cuerpo redondo de 15 ml secado a llama, se tomó Compuesto 32a (0,11 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv) en DMF seco. A esta mezcla de reacción se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7eno (0,044 g, 0,29 mmol, 1,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (30:70 EtOAc/hexano) y MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se apagó con H_2O. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar Compuesto 32b en bruto (0,1g). Se llevó a cabo la purificación usando cromatografía BIOTAGE (30/70 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 32b purificado (0,072g).

MS por electropulverización [M+1] 710,2.

Paso 3:

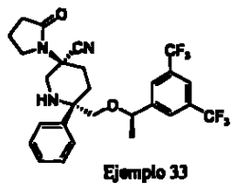


Se disolvió Compuesto 32b (0,072 g, 0,1 mmol, 1,0 equiv) en MeOH seco (1,5 ml) y se trató con $Pd(OH)_2$ 20% (60% en peso) en una atmósfera inerte. La reacción se hidrogenó a presión atomosférica y el progreso de la reacción se monitoreó con TLC (40:60 EtOAc/hexano). La reacción se completó en 45 minutos y se filtró a través de CELITE, se lavó con EtOAc, y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía preparatoria (60/40 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 32 (0,04g, 70%).

MS por electropulverización [M+1]576,2.

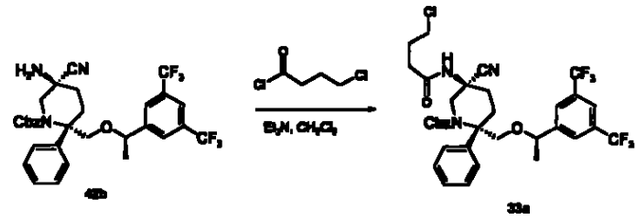
HRMS (FAB) calculada para $C_{28}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1) 576,1756, se encontró 576,1764.

EJEMPLO PREPARATORIO 33



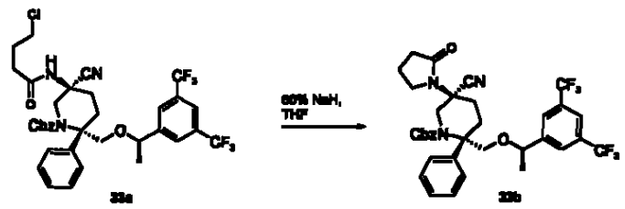
Ejemplo 33

Paso 1:



En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se tomó Compuesto 42b (0,322 g, 0,53 mmol, 1,0 equiv) en 5 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se enfrió a 0° C en un baño helado. Se agregó entonces Et_3N (0,111 mL, 0,79 mmol, 1,5 equiv) seguido de cloruro de 4-clorobutirilo (0,072 ml, 0,64 mmol, 1,2 equiv) a la mezcla de reacción, que se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (eluyente EtOAc/hexano 60:40) y MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se apagó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar Compuesto 33a en bruto (0,32 g), que se usó en el siguiente Paso sin purificación adicional.

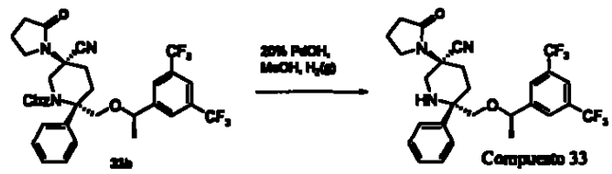
Paso 2:



33a 33b

En un matraz de cuerpo redondo de 25 ml, secado a llama, se tomó Compuesto 33a (0,32 g, 0,45 mmol, 1,0 equiv) en THF seco. A esta solución se agregó NaH al 60% (0,025 g, 0,68 mmol, 1,5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (60:40 EtOAc/hexano) y MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se apagó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar Compuesto 33b (0,4 g), en forma de un aceite amarillo, que se usó en el siguiente Paso sin purificación adicional.

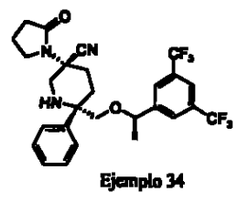
Paso 3:



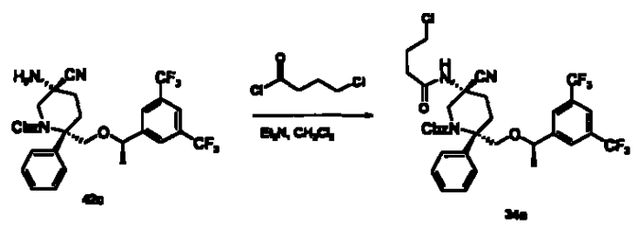
Se disolvió Compuesto 33b (0,4 g, 0,59 mmol, 1,0 equiv) en MeOH seco (4,0 mL) y se trató con $Pd(OH)_2$ al 20% (60% en peso) en una atmósfera inerte. La reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el progreso de la reacción se monitoreó con TLC (eluyente EtOAc/hexano 40:60). La reacción se completó en 45 min, se filtró a través de CELITE y se lavó usando EtOAc y se concentró para dar un producto en bruto. La purificación del producto en bruto se llevó a cabo usando cromatografía BIOTAGE (60/40 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 33 (0,18 g, 59%).

HRMS (FAB) calculada para $C_{28}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1) 540,2086, se encontró 540,2078.

EJEMPLO PREPARATORIO 34

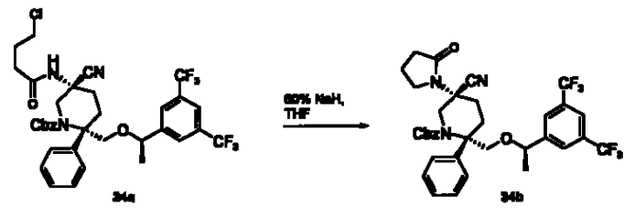


Paso 1:



En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se tomó Compuesto 42c (0,23 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv) en 3 mL de CH_2Cl_2, y la mezcla de reacción se enfrió a 0° C en un baño helado. Se agregó entonces Et_3N (0,079 ml, 0,57 mmol, 1,5 equiv) seguido de cloruro de 4-clorobutirilo (0,051 ml, 0,45 mmol, 1,2 equiv) a la mezcla de reacción, que se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (eluyente EtOAc/hexano 60:40) y MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se apagó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar Compuesto 34a en bruto (0,23 g), que se usó en el siguiente Paso sin purificación adicional.

Paso 2:

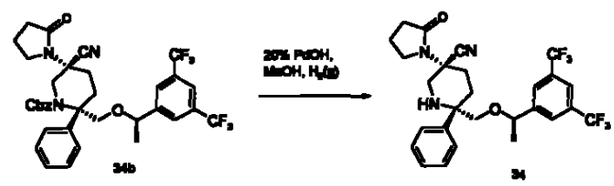


34a 34b

En un matraz de cuerpo redondo de 25 ml, secado a llama, se tomó Compuesto 34a (0,23 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv) en THF seco (1 mL). A esta mezcla de reacción, se agregó NaH al 60% (0,022 g, 0,57 mmol, 1,5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (eluyente EtOAc/hexano 60:40) y MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se apagó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar Compuesto 34b (0,21 g) en forma de un aceite amarillo, que se usó en el siguiente Paso sin purificación adicional.

MS por electropulverización [M+1] 674,2.

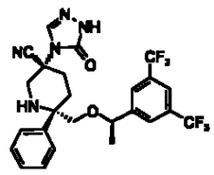
Paso 3:



Se disolvió Compuesto 34b (0,21 g, 0,31 mmol, 1,0 equiv) en MeOH seco (2,0 mL) y se trató con $Pd(OH)_2$ al 20% (40% en peso) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el progreso de la hidrogenación se monitoreó con TLC (eluyente EtOAc/hexano 40:60). Después de 45 min, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE, se lavó con EtOAc, y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (60/40 EtOAc/ hexano), para dar Compuesto 34 (0,10 g, 59%).

HRMS (FAB) calculada para $C_{26}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1)540,2086, se encontró 540,2078.

EJEMPLO PREPARATORIO 35



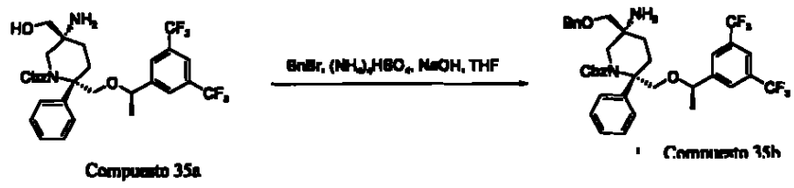
Compuesto 35



Compuesto 23d

Compuesto 35a

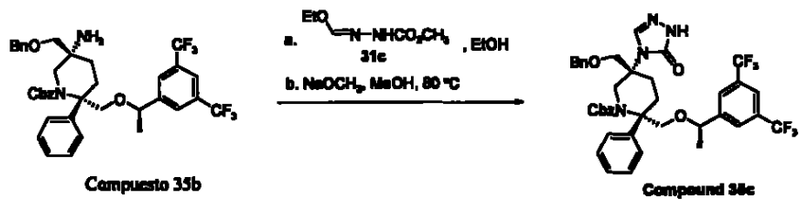
Se preparó Compuesto 35 usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 23e en Ejemplo 23.



Compuesto 35a

Compuesto 35b

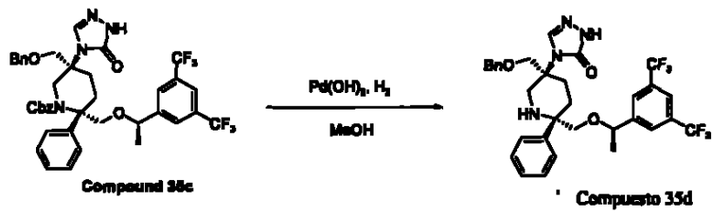
Del mismo modo, se preparó Compuesto 35b usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 23f en Ejemplo 23.



Compuesto 35b

Compound 35c

Se preparó Compuesto 35c usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 23g en Ejemplo 23.

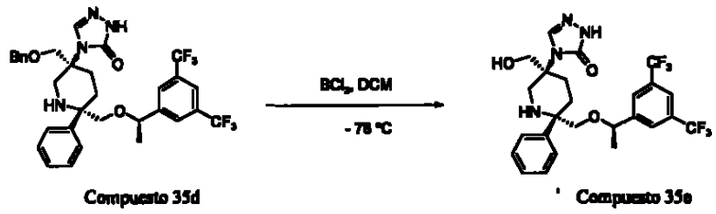


Compound 35c

Compuesto 35d

Se preparó Compuesto 35d usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 23 en Ejemplo 23.

297



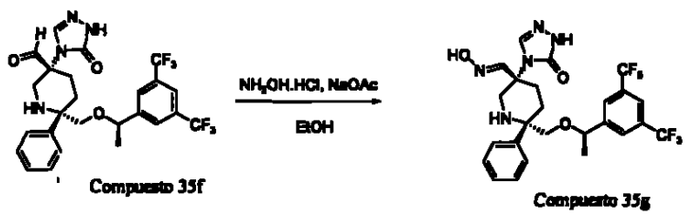
Compuesto 35d Compuesto 35e

Se preparó Compuesto 35e usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 23h en Ejemplo 23.



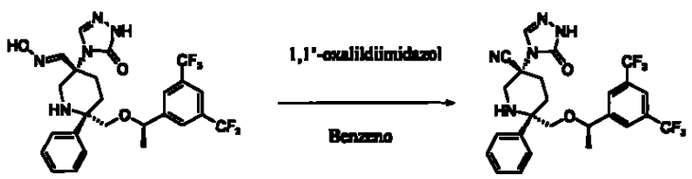
Compuesto 35e Compuesto 35f

Se preparó Compuesto 35f usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 42e en Ejemplo 42.



Compuesto 35f Compuesto 35g

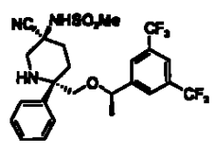
Se preparó Compuesto 35g usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 42g en Ejemplo 42.



Compuesto 35g Compuesto 35

Se preparó Compuesto 35 usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 42 en Ejemplo 42. HRMS calculada para $C_{25}H_{23}F_6N_5O_2$ (M+H) 540,1834, se encontró 540,1822.

EJEMPLO PREPARATORIO 36



Compuesto 36

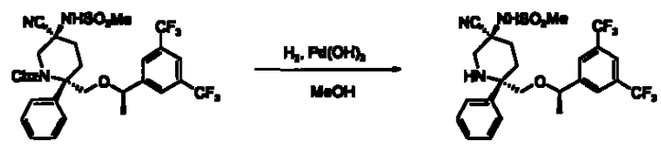
Paso A:



Compuesto 42h Compuesto 36a

Se preparó Compuesto 36a usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 47 en Ejemplo 47.

Paso B:

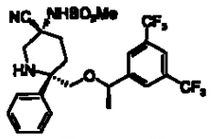


Compuesto 36a Compuesto 36

Se preparó Compuesto 36 usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 23 en Ejemplo 23. HRMS calculada para $C_{24}H_{25}F_6N_3O_3S$ (M+H) 550,1599, se encontró 550,1603.

299

EJEMPLO PREPARATORIO 37



Compuesto 37

Paso A:

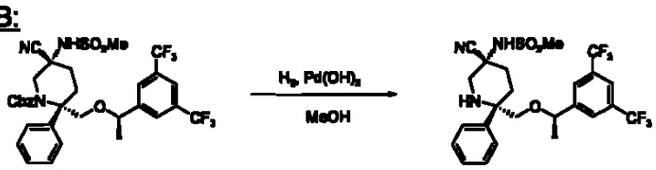


Compuesto 42b

Compuesto 37a

Se preparó Compuesto 37a usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 47 en Ejemplo 47.

Paso B:

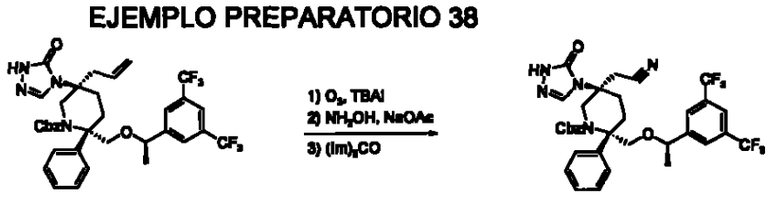


Compuesto 37a

Compuesto 37

Se preparó Compuesto 37 usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 23 en Ejemplo 23. HRMS calculada para $C_{24}H_{25}F_6N_3O_3S$ (M+H) 550,1599, se encontró 550,1603.

EJEMPLO PREPARATORIO 38



31g

38a

Paso 1:

A una solución de Compuesto 31g (640 mg, 0,93 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 mantenida a -78° C se le insufló gas O_3 hasta que la mezcla de reacción se tornó azul. La mezcla de reacción entonces se purgó con nitrógeno hasta que se tornó incolora. Entonces se agregó TBAI (412 mg, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con dietiléter, se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, y entonces se secó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOH (22 mL) y se agregaron NaOAc (262,7 mg, 3,2 mmol) y sal de clorhidrato de hidroxilamina (222 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción entonces se concentró y el residuo se dividió entre 20 mL de EtOAc y agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El intermediario en bruto se disolvió en tolueno (6,8 mL) seguido de la adición de 1,1'-oxalildiimidazol (165 mg, 1,8 mmol) y la mezcla se calentó a 80° C durante 2h. Después de enfriarse la mezcla de reacción a 23° C, la solución de tolueno se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 20-100% EtOAc/hexano para dar producto Compuesto 38a. MS $[M+1]^+$ 688,1.

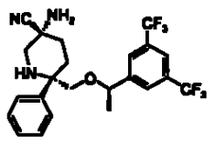


38a Compuesto 38

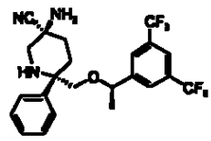
Paso 2:

Usando un procedimiento similar al empleado en Ejemplo 31, Paso 6, se hidrogenó Compuesto 38a para dar Compuesto 38. MS $[M+1]^+$ 554,1.

EJEMPLOS PREPARATORIOS 39 y 40

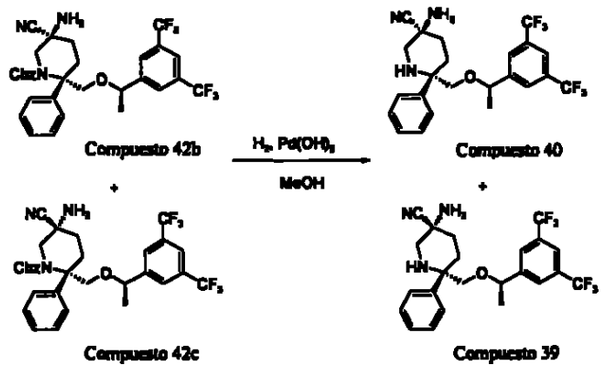


Compuesto 39



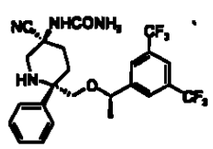
Compuesto 40

Paso A:



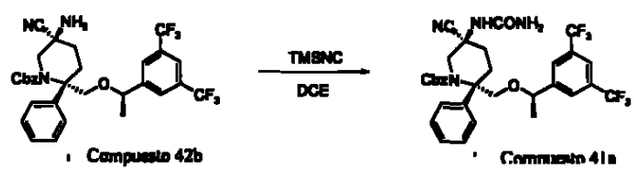
Se prepararon Compuestos 39 y 40 usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 38. HRMS calculada para $C_{23}H_{23}F_6N_3O$ (M+H) 472,1824, se encontró 472,1820.

EJEMPLO PREPARATORIO 41



Compuesto 41

Paso A:

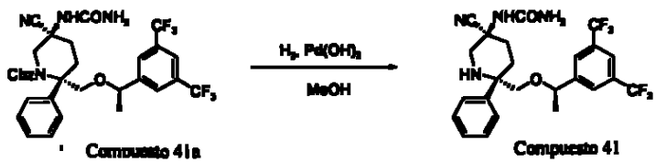


Compuesto 42b

Compuesto 41a

En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se disolvió Compuesto 42b (0,15 g, 0,248 *mmol*, 1,0 equiv) *en* 6 *mL* de DCE. Se agregó isocianato de trimetilsililo (0,51 mL, 3,72 mmol, 15,0 equiv) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 80° C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se apagó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron. El producto en bruto se purificó con TLC preparatoria (1:1 EtOAc:hexano) para obtener 0,060 g (37%) de Compuesto 41a.

Paso B:

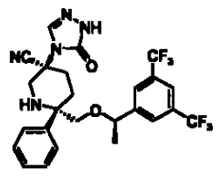


Compuesto 41a

Compuesto 41

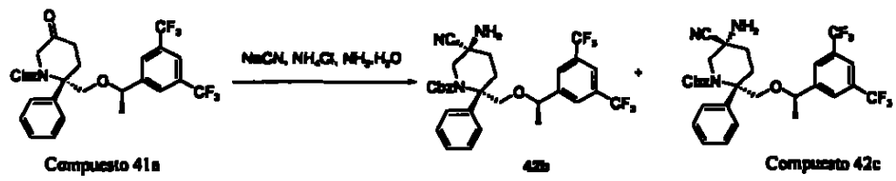
Se preparó Compuesto 41 usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 23 en Ejemplo 23. HRMS calculada para $C_{24}H_{24}F_6N_4O_2$ (M+H) 515,1882, se encontró 515,1874.

EJEMPLO PREPARATORIO 42



Compuesto 42

Paso A:



Se agregó Compuesto 41a (6,87 g, 11,86 mmol) en EtOH (7 mL) a una solución de NaCN (0,767 g), NH_4Cl (0,689 g) y $NH_3•H_2O$ (3,84 mL) en EtOH (7,0 mL) y agua (7,0 mL) a temperatura ambiente en un tubo sellado. Entonces se calentó el tubo sellado a 60° C durante 12 horas antes de enfriarlo hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (50 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 7/2 a 5/2) para dar Compuesto 42b (2,6 g, 36%) y Compuesto 42c (1,8 g, 25%).

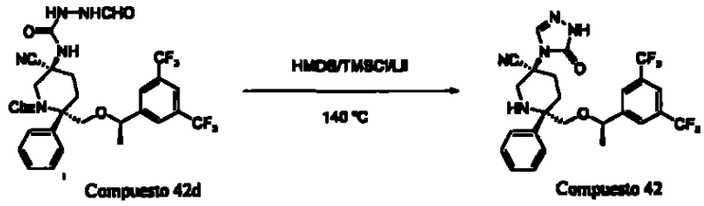
Paso B:



Se agregó por goteo fosgeno (6,67 mL, 12,4 mmol, 20% en tolueno) a una mezcla en agitación enérgica de Compuesto 42b (1,5 g, 2,48 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) y solución de $NaHCO_3$ saturado (30 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0° C durante 3 horas antes de diluirse con CH_2Cl_2 (50 mL) y se separó la fase acuosa

de la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución fría de NH_4Cl acuoso, salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se redujo a un volumen de aproximadamente 5 mL a presión reducida, a temperatura ambiente, para eliminar el exceso de fosgeno. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (15 mL) y se trató con $NH_2NHC(O)H$ (0,446 g, 7,44 mmol) y piridina (1,2 mL, 14,88 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con HCl (50 mL, 0,5 N). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE eluída con hexano/EtOAc (v/v = 1/2 a 1/7) para dar Compuesto 42d (1,1 g, 64%).

Paso C:



Compuesto 42d Compuesto 42

Se agregó TMSCl (50 µL) a una mezcla en agitación de Compuesto 42d (15 mg, 0,0217 mmol) y LiI (2,9 mg, 0,0217 mmol) en HMDS (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 140° C (temperatura de baño) durante 30 horas antes de ser enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con HCl (5 mL, 1,0 N). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se

purificó usando TLC preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 6/4) para dar Compuesto 42 (4 mg, 34%).

PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EJEMPLO 42

Alternativamente se puede preparar Compuesto 42 también a partir de Compuesto 23g en la forma que sigue

Paso A:



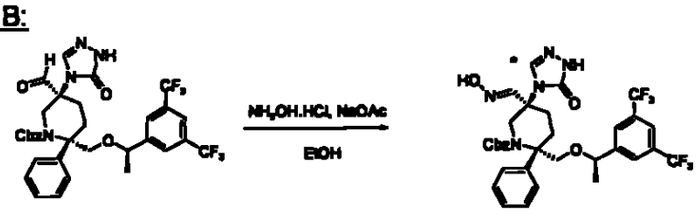
Compuesto 23g

Compuesto 42e

En un matraz de cuerpo redondo de 10 mL, se disolvió Compuesto 23g (0,02 g, 0,037 mmol, 1,0 equiv) en DCM (3 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0° C. Se agregó Periodinano Dess-Martin (0,02 g, 0,048 mmol, 1,3 equiv) y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (eluyente EtOAC/MeOH 9/1), y la reacción se apagó después de 1,5 hora, vertiendo la mezcla de reacción en un embudo de separación con contenido de solución de $Na_2S_2O_3$saturado/$NaHCO_3$ (1:1) (5 mL). La mezcla en el embudo separador fue agitada enérgicamente, y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 5) y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar Compuesto 42e en bruto (0,02 g), que se usó en el siguiente Paso sin purificación adicional.

307
306

Paso B:

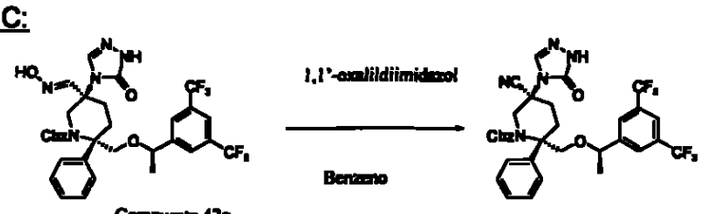


Compuesto 42f

Compuesto 42g

En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se disolvieron Compuesto 42f (0,09 g, 0,13 mmol, 1,0 equiv) y acetato de sodio (0,032 g, 0,39 mmol, 3,0 equiv) en EtOH (6 mL), a los que se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0,056 g, 0,080 mmol, 6,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (15 mL), se apagó con $NaHCO_3$ saturado(5 mL), y la capa orgánica se lavó usando salmuera (5 mL) y se secó sobre $MgSO_4$ para dar Compuesto 42g en bruto (0,95 g), que se usó en el siguiente Paso sin purificación adicional.

Paso C:



Compuesto 42g

Compuesto 42h

En un matraz de cuerpo redondo de 50 mL, se disolvió Compuesto 42g (1,1 g, 0,59 mmol, 1,0equiv) en benzeno (25 mL). Se agregó 1,1'-oxalildiimidazol (0,302 g, 1,89 mmol, 1,5 equiv) a la solución y la mezcla de reacción se calentó a 75° C en nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción entonces se apagó con agua (20 mL), se diluyó con EtOAc (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando

cromatografía BIOTAGE (1/1 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 42h (0,7 g, 66% en tres Pasos).

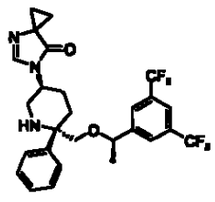
Paso D:



Compuesto 42i Compuesto 42

En un matraz de cuerpo redondo de 50 mL, se tomó Compuesto 42i (0,5 g, 0,742 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (9 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0° C, y se agregó TMSI (0,742 mL, 5,19 mmol, 7,0 equiv) por goteo mediante jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó con MS, lo que indicó que todavía se hallaba presente algo de material inicial. La mezcla de reacción se apagó usando $Na_2S_2O_3$ saturado/$NaHCO_3$ (1:1) (10 mL) y se diluyó con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para producir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (60/40 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 42 (0,4 g). HRMS calculada para $C_{25}H_{23}F_6N_5O_2$ (M+H) 540,1834, se encontró 540,1813.

EJEMPLO PREPARATORIO 43



Compuesto 43

309
308

Paso A:



Compuesto 44b Compuesto 43a

Se preparó Compuesto 43a usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 28a.

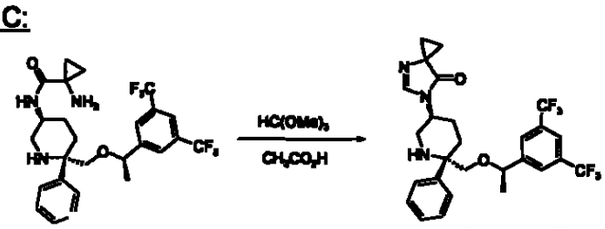
Paso B:



Compuesto 43a Compuesto 43b

Se preparó Compuesto 43b usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 45c.

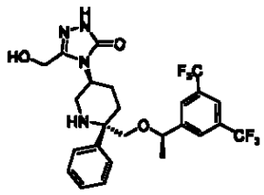
Paso C:



Compuesto 43c Compuesto 43

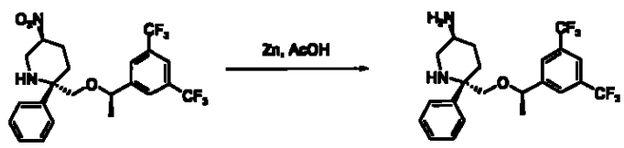
Se preparó Compuesto 43 usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 28 (Paso C).

EJEMPLO PREPARATORIO 44



Compuesto 44

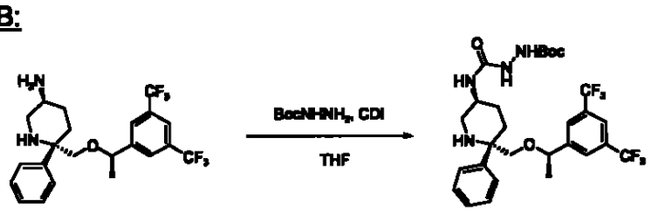
Paso A:



Compuesto 44a Compuesto 44b

En un matraz de cuerpo redondo de 50 mL, se disolvió Compuesto 44a (1,1 g, 2,31 mmol, 1,0 equiv) en ácido acético (20 mL), y la mezcla de reacción resultante se enfrió a 0° C. Se agregó polvo de Zn (1,51 g, 23,1 mmol, 10,0 equiv) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de CELITE, se concentró, se diluyó con EtOAc (30 mL), y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó usando una columna filtro para producir 1,0 g (99%) de Compuesto 44b.

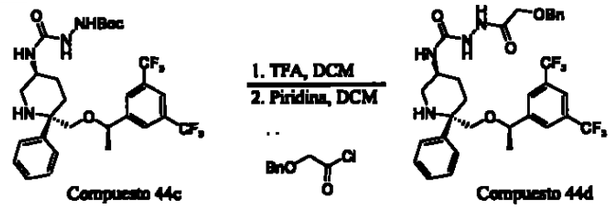
Paso B:



Compuesto 44b Compuesto 44c

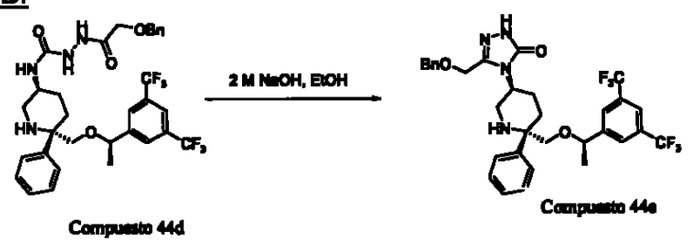
Se preparó Compuesto 44c usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 45b.

Paso C:



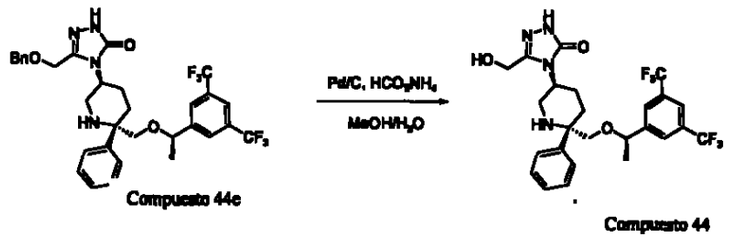
Se preparó Compuesto 44d usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 45c.

Paso D:



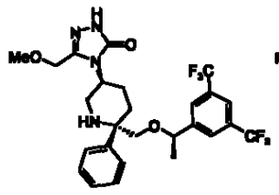
Se preparó Compuesto 44e usando un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 45d.

Paso E:

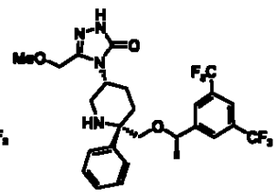


En un matraz de cuerpo redondo de 10 mL, se tomó Compuesto 44e (0,34 g, 0,54 mmol, 1,0 equiv) en 5,5 mL de MeOH/H_2O (10:1). El matraz se desgasificó y se agregó Pd/C (10% en peso, 0,18 g) seguido de HCO_2NH_4 (0,174 g, 2,68 mmol, 5,0 equiv). La mezcla heterogénea resultante se mantuvo a reflujo durante una noche, se enfrió, se filtró a través de CELITE, se concentró, se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL), y se secó sobre Na_2SO_4. El producto en bruto se purificó por cromatografía BIOTAGE (9:1 EtOAc:MeOH) para producir 0,11 g (38%) de Compuesto 44. HRMS calculada para $C_{25}H_{28}F_6N_4O_3$ (M+H) 545,1987, se encontró 545,1988.

EJEMPLOS PREPARATORIOS 45 y 46

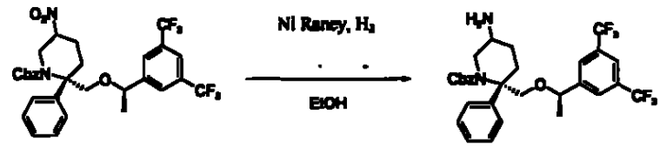


Compuesto 45



Compuesto 46

Paso A:



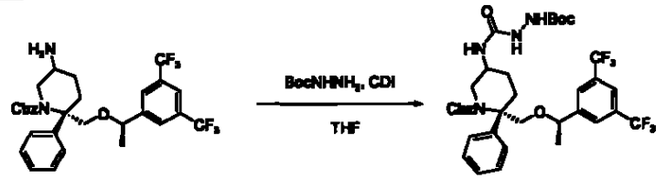
Compuesto 41a

Compuesto 45a

Se tomó Compuesto 41a (2,8 g, 4,59 mmol, 1,0 equiv) en etanol (15 mL). Se agregó níquel Raney a la solución, y la mezcla de reacción se hidrogenó en un batidor Parr a 42186 kg/m^2. El progreso de la hidrogenación se monitoreó con TLC (4/1 EtOAc/hexano). Entonces, después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE, se lavó con etanol (30 mL) y se concentró. El producto

en bruto se purificó por cromatografía BIOTAGE (4/1 EtOAc/hexano), para dar Compuesto 45a (1,75 g, 65%).

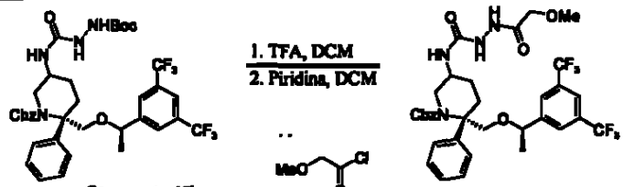
Paso B:



Compuesto 45a Compuesto 45b

En un matraz de cuerpo redondo de 50 mL, se disolvió Compuesto 45a (1,0 g, 1,72 mmol, 1,0 equiv) en THF seco (20 mL) y se enfrió a 0° C. Una solución de carbazato de tert-butilo (0,228 g, 1,72 mmol, 1,0 equiv) y carbonildiimidazol (0,335 g, 2,06 mmol, 1,2 equiv), previamente agitada en THF seco (10 mL), se agregó a la solución anterior fría a través de una cánula. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción entonces se concentró y purificó por cromatografía BIOTAGE (1/1 EtOAc/hexano) para dar Compuesto 45b (0,85 g, 67%).

Paso C:

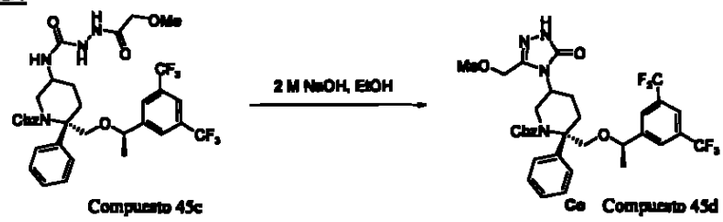


Compuesto 45b Compuesto 45c

En un matraz de cuerpo redondo de 50 mL, se disolvió Compuesto 45b (0,39 g, 0,53 mmol, 1,0 equiv) en CH_2Cl_2 (10,0 mL) y se enfrió a 0° C. Se agregó ácido trifluoracético (1,02 mL, 13,2 mmol, 25,0 equiv) a la solución y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se

monitoreó con MS (o sea, desaparición del material inicial). La mezcla de reacción se concentró después de 7 h, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El intermediario en bruto se disolvió en THF (5 mL) y se enfrió a 0° C. Se agregó una solución acuosa al 20% de NaOH (5,0 mL), seguida de cloruro de metoxiacetilo (0,096 mL, 1,06 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche, y entonces se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con Et_2O (2 x 10 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir Compuesto 45c en bruto (0,35 g, 95%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

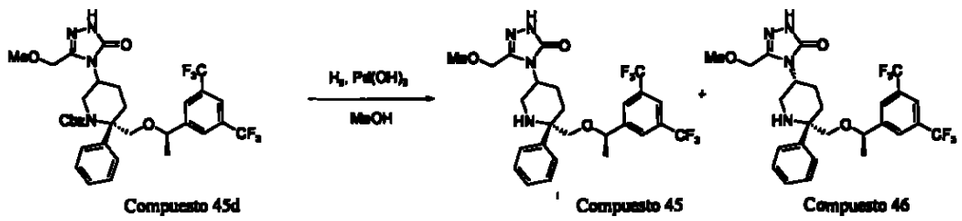
Paso D:



Compuesto 45c Compuesto 45d

En un matraz de cuerpo redondo de 25 mL, se disolvió Compuesto 45c (0,35 g, 0,49 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (3,0 mL). Se agregaron 3,0 mL de una solución 6 M de NaOH y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción entonces se concentró y se purificó mediante TLC preparatoria (EtOAc) para dar 0,145 g (42%) de Compuesto 45d.

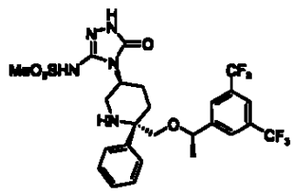
Paso E:



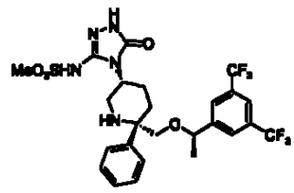
Compuesto 45d Compuesto 45 Compuesto 46

En un matraz de cuerpo redondo de 10 mL, se disolvió Compuesto 45d (0,125 g, 0,18 mmol, 1,0 equiv) en 3 mL de MeOH. Se agregó $Pd(OH)_2$ (0,010 g, 0,072 mmol, 40% en peso) y la mezcla heterogénea se hidrogenó a temperatura ambiente. El progreso de la hidrogenación fue monitoreado mediante MS. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE, se concentró y se purificó mediante TLC preparatoria (EtOAc) produciendo una mezcla de Compuestos 45 y 46 (0,008 g, 8%). HRMS calculada para $C_{28}H_{28}F_6N_4O_3$ (M+H) 559,2144, se encontró 559,2146.

EJEMPLOS PREPARATORIOS 47 y 48

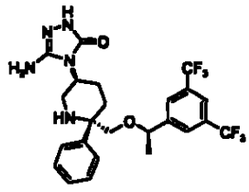


Compuesto 47



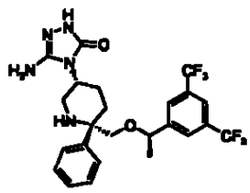
Compuesto 48

Paso A:



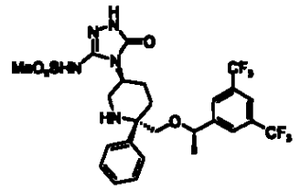
Compuesto 49

+



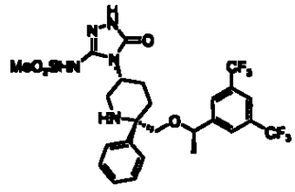
Compuesto 50

MsCl, TEA



Compuesto 47

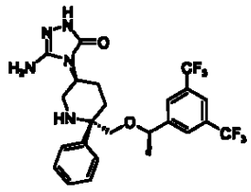
+



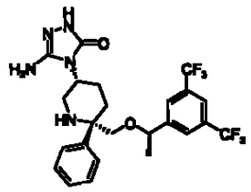
Compuesto 48

En un matraz de cuerpo redondo de 10 mL, se disolvió una mezcla de Compuestos 49 y 50 (0,025 g, 0,047 mmol, 1,0 equiv) en 2 mL de DCM y se enfrió a 0° C. Se agregó trietilamina (0,0073 mL, 0,052 mmol, 1,1 equiv), seguida de $MeSO_2Cl$ (0,004 mL, 0,052 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (10 mL) y se apagó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 5 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El producto en bruto se purificó con TLC preparatoria (4:1 EtOAc/hexano) para dar 0,028 g (100%) de una mezcla de Compuestos 47 y 48. HRMS calculada para $C_{25}H_{27}F_6N_5O_4S$ (M+H) 608,1766, se encontró 608,1785.

EJEMPLOS PREPARATORIOS 49 y 50

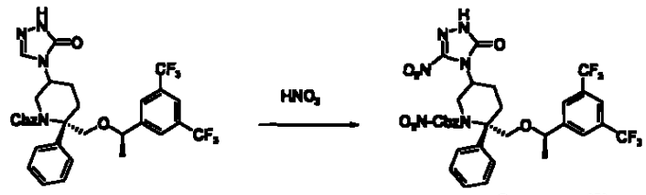


Compuesto 49



Compuesto 50

Paso A:



Compuesto 49a

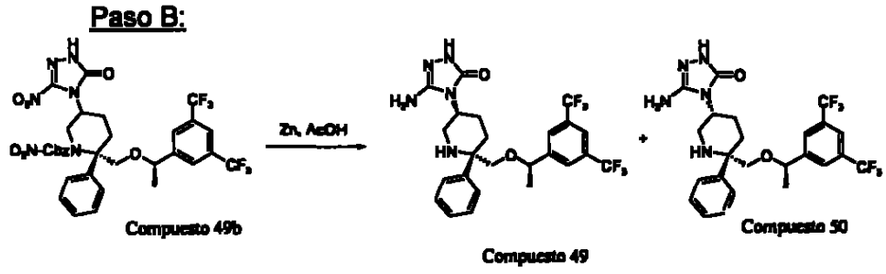
Compuesto 49b

Se agregó Compuesto 49a (0,50 g, 0,77 mmol, 1,0 equiv) a un matraz de cuerpo redondo de 50 mL. Entonces se agregó al matraz HNO_3 humeante (3 mL)

317
316

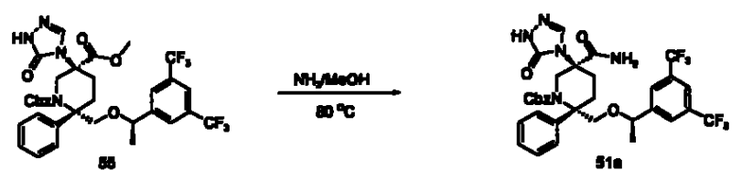
y la mezcla de reacción resultante se dejó reposar durante 1 h. Después de que se completó la reacción, se agregó hielo (10 g). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y se neutralizó con NaOH saturado (3 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía BIOTAGE (7:3 EtOAc:hexano) para dar 0,45 g (79%) de Compuesto 49b.

Paso B:



Se prepararon Compuestos 49 y 50 mediante un procedimiento similar al empleado para preparar Compuesto 44b. HRMS calculada para $C_{24}H_{25}F_6N_6O_2$ (M+H) 530,1991, se encontró 530,1977.

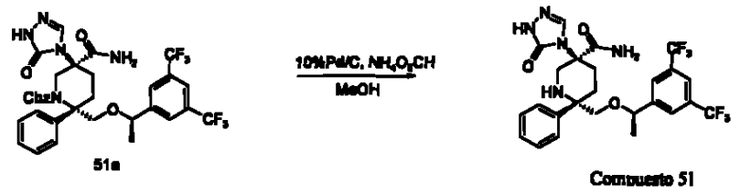
EJEMPLO PREPARATORIO 51



Se disolvió Compuesto 55 (0,078 g, 0,11 mmol, 1,0 equiv) en amoníaco 7 M en MeOH (3,0 mL) y se agregó a una pequeña bomba de Parr, que se calentó a 80° C durante 2 días. El progreso de la reacción se monitoreó con TLC (9/1

CH_2Cl_2/MeOH). Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar un producto en bruto en forma de un sólido blanco. El producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (2:1 a 4:1 EtOAc/Hexano) para dar Compuesto 51a en forma de un sólido blanco (0,48 g).

MS por electropulverización [M+1] 692,2.



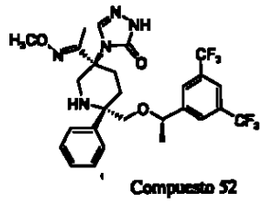
51a

Compuesto 51

Se disolvió Compuesto 51a (0,045 g, 0,065 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH seco (2,0 mL) y se trató con Pd/C al 10% (40% en peso) seguido de formiato de amonio (0,02g, 0,03 mmol, 5,0 equiv.) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y el progreso de la reacción se monitoreó con TLC (100% EtOAc). La reacción se completó en 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE, se lavó con EtOAc y se concentró en vacío. El residuo resultante se tomó en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, seguido de salmuera y H_2O para dar el producto deseado, Compuesto 51, en forma de un sólido blanco, que fue convertido a su sal de HCl (0,034g, 94%).

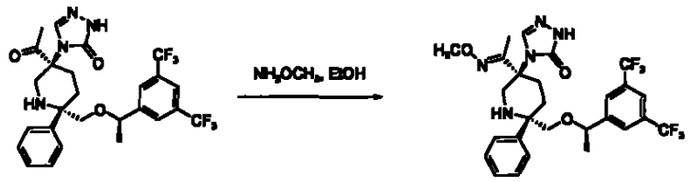
HRMS (FAB) calculada para $C_{26}H_{28}F_6N_3O_2$ (M+1) 558,19242, se encontró 558,19398.

EJEMPLO PREPARATORIO 52



Compuesto 52

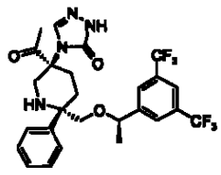
Paso A:



Compuesto 53 Compuesto 52

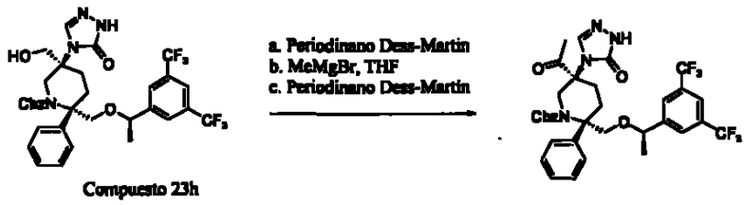
Se trató Compuesto 53 (18,1 mg, 0,0325 mmol) en EtOH (2,5 mL) con $MeONH_2.HCl$ (24,4 mg, 0,292 mmol) y NaOAc (12,0 mg, 0,146 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60° C durante 12 horas, entonces se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 1/1 a 1/9) para dar Compuesto 52 (16 mg, 84%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 586,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 53



Compuesto 53

Paso A:



Compuesto 23h Compuesto 53a

Se agregó Periodinano Dess-Martin (0,234 g, 0,553 mmol) a una mezcla de Compuesto 23h (0,25 g, 0,369 mmol) y $NaHCO_3$ (0,232 g, 2,76 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluirse con EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$ saturado (3x15 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH (15 mL, 1,0 N), agua (10 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó el aldehído en bruto (0,25 g) en THF anhidro (4,0 mL) y se trató con MeMgBr (0,49 mL, 1,48 mmol, 3,0 M en Et_2O) a -78° C. La temperatura de reacción se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente y la reacción se apagó en 2 horas con la adición lenta de solución de NH_4Cl acuosa saturada (10 mL). La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (50 mL) y se neutralizó con HCl 0,5 N hasta que la fase acuosa se acidificó ligeramente. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el alcohol en bruto secundario (0,26 g) se tomó en CH_2Cl_2 (5,0 mL) y se trató con Periodinano Dess-Martin (0,468 g, 1,11 mmol) y $NaHCO_3$ (0,466 g, 5,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluirse con EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$ saturada (3 x 15 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH (15 mL, 1,0 N), agua (10 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar Compuesto 53a (0,11g, 43% para 3 Pasos).

321

320

Paso B:

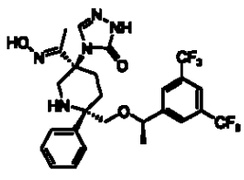


Compuesto 53a

Compuesto 53

Se trató Compuesto 53a (107 mg, 0,155 mmol) en EtOH (5,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (21,5 mg, 10% en peso) y se hidrogenó con un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 a 1/9) para dar Compuesto 53 (66 mg, 76%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 557,3.

EJEMPLO PREPARATORIO 54



Compuesto 54

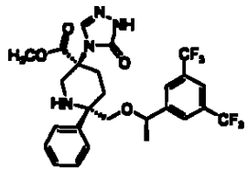


Compuesto 53

Compuesto 54

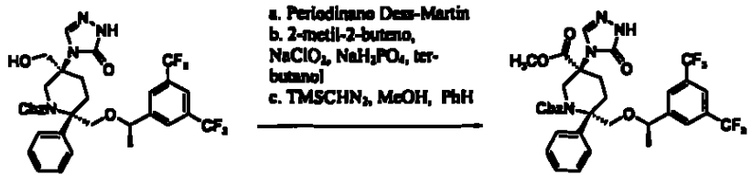
Se trató Compuesto 53 (14,3 mg, 0,0257 mmol) en EtOH (2,5 mL) con $HONH_2.HCl$ (10,7 mg, 0,154 mmol) y NaOAc (6,3 mg, 0,077 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60° C durante 12 horas, entonces se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 1/2) para dar Compuesto 54 (11 mg, 75%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 572,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 55



Compuesto 55

Paso A:



Compuesto 23h

Compuesto 55a

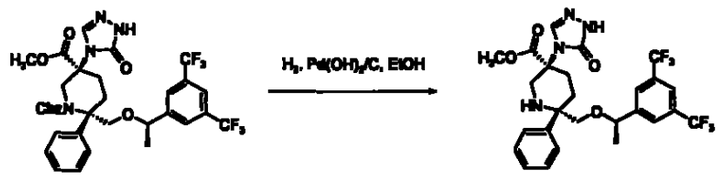
Se agregó Periodinano Dess-Martin (0,12 g, 0,284 mmol) a una mezcla de Compuesto 23h (96,3 mg, 0,142 mmol) y $NaHCO_3$ (0,12 g, 1,42 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluirse con la adición de EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$ saturada (3 x 15 mL). Las fases

323

322

acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH (15 mL, 1,0 N), agua (10 mL), salmuera (15 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se tomó el aldehído en bruto (96,3 mg) en tert-butanol (2,0 mL) y agua (0,5 mL) y se lo trató con $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (39,2 mg, 0,284 mmol), $NaClO_2$ (44,9 mg, 0,497 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,105 mL, 0,994 mmol) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y entonces se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NH_4Cl acuoso. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, se disolvió el ácido en bruto (95 mg) en benzeno (2,8 mL) y MeOH (0,7 mL). La solución resultante se trató con $TMSCHN_2$ (82,2 µL, 0,164 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v ≈ 2/3) para dar Compuesto 55a (70 mg, 35% para 3 Pasos).

Paso B:

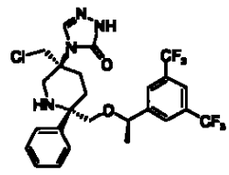


Compuesto 55a Compuesto 55

Se trató Compuesto 55a (38 mg, 0,0537 mmol) en EtOH (3,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (7,6 mg, 10% en peso) y se hidrogenó con un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC

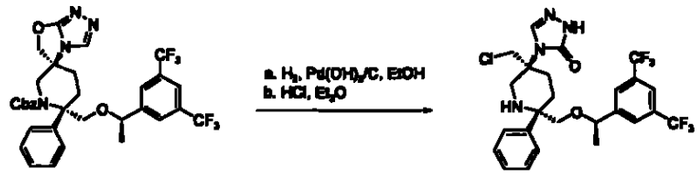
preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar Compuesto 55 (24 mg, 78%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 573,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 56



Compuesto 56

Paso A:



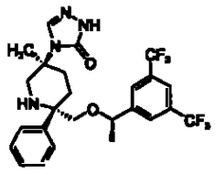
Compuesto 56a

Compuesto 56

Se trató Compuesto 56a (15 mg, 0,0227 mmol) en EtOH (2,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (3,6 mg, 10% en peso) y se hidrogenó con un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y se tomó el producto en bruto en Et_2O (0,5 mL) y se trató con HCl en éter (0,23 mL, 0,23 mmol, 1,0 M en éter). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NaOH acuoso (5 mL, 0,5 N). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria

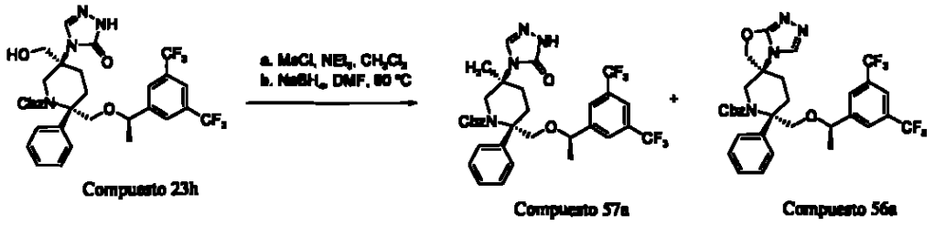
(hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar Compuesto 56 (8,5 mg, 67%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 563,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 57



Compuesto 57

Paso A:

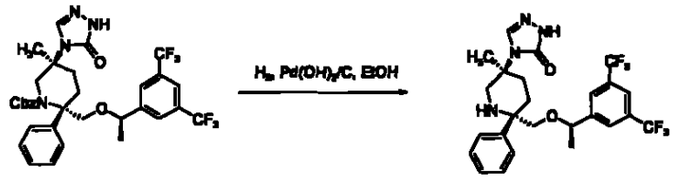


Compuesto 23h | Compuesto 57a | Compuesto 56a

Se agregó MsCl (11,7 µL, 0,151 mmol) a una solución de Compuesto 23h (42,8 mg, 0,063 mmol) y Et_3N (26,4 µL, 0,189 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con agua (5,0 mL) después de 30 minutos y se diluyó con CH_2Cl_2 (15 mL). Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el mesilato en bruto (44 mg, 0,0582 mmol) se tomó en DMF anhidra (2,0 mL) y se trató con $NaBH_4$ (11,0 mg, 0,291 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90° C durante 1 hora antes de ser enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl acuoso (5 mL, 1,0 M). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), salmuera (10

mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 3/2) para dar Compuesto 57a (18 mg, 43%) y Compuesto 56a (15 mg, 36%).

Paso B:

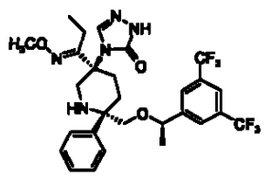


Compuesto 57a

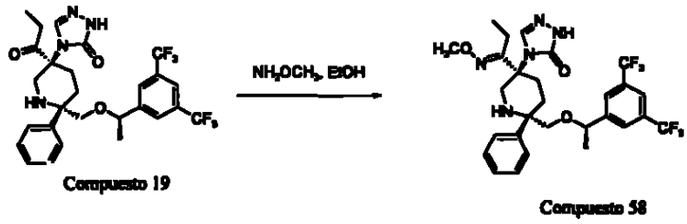
Compuesto 57

Se trató Compuesto 57a (18 mg, 0,027 mmol) en EtOH (3,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (3,6 mg, 10% en peso) y se hidrogenó con un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con EtOH (15 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar Compuesto 57 (10 mg, 70%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 529,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 58



Compuesto 58

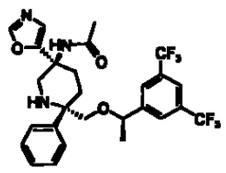


Compuesto 19

Compuesto 58

Se trató Compuesto 19 (10,0 mg, 0,0175 mmol) en EtOH (1,5 mL) con $MeONH_2$•HCl (14,6 mg, 0,175 mmol) y NaOAc (7,2 mg, 0,0876 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60° C durante 12 horas, y entonces se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparatoria (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar Compuesto 58 (10,5 mg, 100%). MS por electropulverización $[M+1]^+$ 600,1.

EJEMPLO PREPARATORIO 59



Compuesto 59

Paso A:

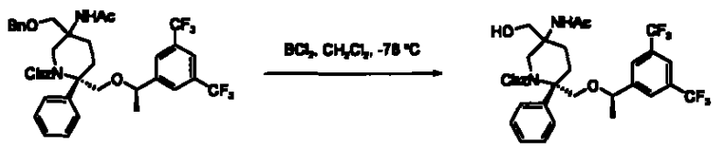


Compuesto 59a

Compuesto 59b

A una solución de Compuesto 59a (0,53 g, 0,76 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se le agregó Et_3N (0,14 mL, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78° C y se agregó cloruro de acetilo (0,065 mL, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Se agregó Et_3N extra (0,068 mL) y cloruro de acetilo (0,033 mL) a la mezcla de reacción, que entonces se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó con cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 3/2) para dar Compuesto 59b (0,5 g).

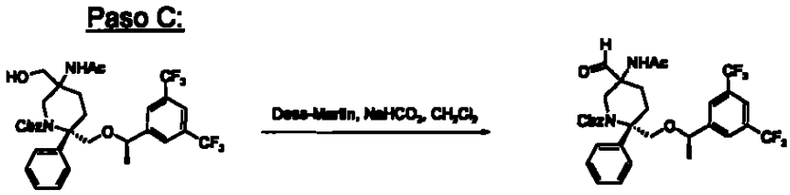
Paso B:



Compuesto 59b Compuesto 59c

Se agregó por goteo BCl_3 (3,7 mL, 3,7 mmol, 1,0 M en hexano) a una solución en agitación de Compuesto 59b (0,55 g, 0,74 mmol) en CH_2Cl_2 (9 mL) a -78° C. La reacción se apagó en 1 hora mediante la adición de solución de $NaHCO_3$ acuosa (50 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), y se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró para dar Compuesto 59c en bruto (0,4 g), que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

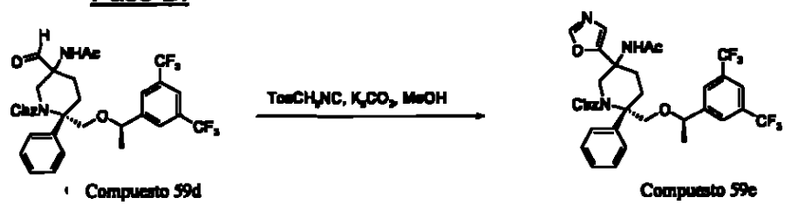
Paso C:



Compuesto 59c Compuesto 59d

Se agregó Periodinano Dess-Martin (0,12 g, 0,28 mmol) a una mezcla de Compuesto 59c (0,12 g, 0,18 mmol) y $NaHCO_3$ (0,17 g, 2,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Se agregó Periodinano Dess-Martin extra (50 mg) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se concentró y se purificó con cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar Compuesto 59d (0,1 g).

Paso D:



Compuesto 59d

Compuesto 59e

Una mezcla de Compuesto 59d (0,11 g, 0,17 mmol), bicarbonato de potasio (26 mg, 0,19 mmol), isocianuro de tosilmetilo (36 mg, 0,19 mmol) y metanol (3 mL) se calentó a 80° C durante 48 horas. La mezcla de reacción entonces se concentró y se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó con cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 2/3 a 0/100) para dar Compuesto 59e (50 mg).

Paso E:

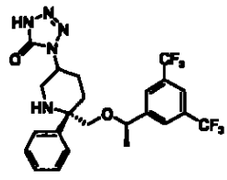


Compuesto 59d

Compuesto 59

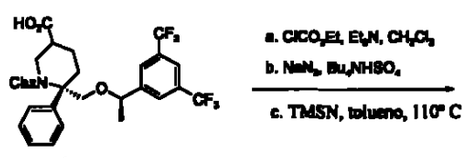
Se trató Compuesto 59d (0,31 mg, 0,45 mmol) en MeOH (10,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (0,2 g, 20% en peso) y se hidrogenó con un balón de H_2 durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con MeOH (30 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó con cromatografía BIOTAGE (EtOAc/MeOH, v/v = 9/1) para dar una mezcla de dos isómeros (190 mg), que se volvió a purificar mediante HPLC (columna de OD quiral) con hexano/IPA (v/v = 9/1) para dar Compuesto 59 (90 mg).

EJEMPLO PREPARATORIO 60



Compuesto 60

Paso A:



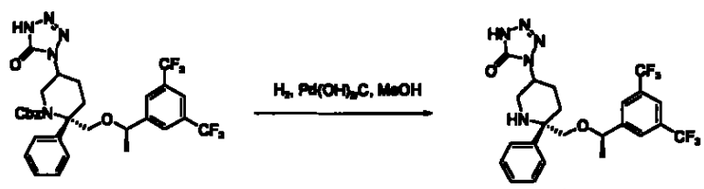
Compuesto 60a

Compuesto 60b

A una solución de Compuesto 60a (0,26 g, 0,43 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a 0° C se agregó Et_3N (0,071 mL, 0,51 mmol) seguido de etilcloroformiato (0,052 mL, 0,56 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción entonces se le agregó azuro de sodio (64 mg, 0,98 mmol) y tetrabutilamonio hidrogen sulfato (43 mg, 0,13 mmol) y se continuó la agitación

durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno seco (4 ml) y se calentó a 80° C durante 2 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó $TMSN_3$ (0,13 mL, 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a -110° C durante 18 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía BIOTAGE (hexano/EtOAc, v/v = 2/1, seguido de MeOH/EtOAc, v/v = 1/99) para dar Compuesto 60b (0,17 g).

Paso B:



Compuesto 60b Compuesto 60

Se trató Compuesto 60b (0,17 mg, 0,26 mmol) en MeOH (10,0 mL) a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (15 mg, 20% en peso) y se hidrogenó con un balón de H_2 durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el residuo se lavó con MeOH (30 mL). Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía BIOTAGE (EtOAc/MeOH, v/v = 98/2) para dar Compuesto 60 (20 mg).

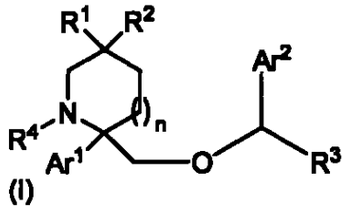
A pesar de que la presente invención ha sido descripta en concordancia con las realizaciones específicas establecidas en lo anterior, cualquiera con cierto conocimiento en la materia observará inmediatamente que existen muchas alternativas, modificaciones y variantes del mismo. Todas esas alternativas,

modificaciones y variantes están también comprendidas dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

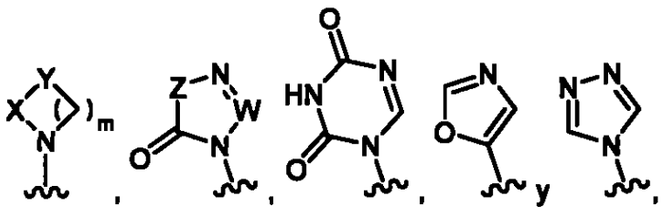
1. Un Compuesto de Fórmula I:

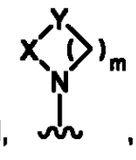


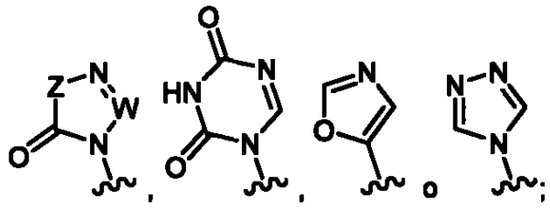
(I)

o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R^1 y R^2 son seleccionados cada uno independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituído con uno o más grupos hidroxilo, -CN, alquinilo, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)$-alquilo, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)_2$, -alquilén-CN, -cicloalquilén-CN, -alquilén-O-alquilo, -C(O)-alquilo, $-C(=N-OR^5)$-alquilo, $-C(O)-N(R^6)_2$, -C(O)-O-alquilo, -alquilén-C(O)-alquilo, -alquilén-C(O)-O-alquilo, -alquilén-$C(O)-N(R^6)_2$,



con la condición de que por lo menos uno de R^1 y R^2 es –CN,  ,

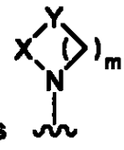


W es $=C(R^8)-$ o $=N-$;

X es $-C(O)-$ o $-S(O_2)-$;

Y es seleccionado del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-O-$, y $-N(R^6)-C(O)-$, con la condición de que:

(a) el átomo de nitrógeno de $-N(R^6)-C(O)-$ está ligado a X, y

(b) si R^1 y/o R^2 es  e Y es –O–, X no es $-S(O_2)-$;

Z es $-C(R^7)_2-$, $-N(R^6)-$, u –O–;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste en H, $-CH_2OR^5$, y alquilo;

R^4 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, acilo, aroilo, alquilsulfonilo, y arilsulfonilo;

R^5 es H o alquilo;

R^6 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y arilo;

cada R^7 es independientemente H o alquilo; o

cada R^7, junto con el carbono anular al cual se los ve ligados, forma un anillo cicloalquileno;

R^8 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituído con uno o más grupos hidroxilo, -$N(R^6)_2$, -$N(R^6)$-$S(O_2)$-alquilo, -$N(R^6)$-$S(O_2)$-arilo, -$N(R^6)$-C(O)-alquilo, -$N(R^6)$-C(O)-arilo, alquilén-O-alquilo, y -CN;

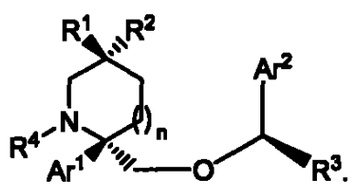
R^9 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, y arilo, o cada R^9, junto con el nitrógeno al cual se los ve ligados, forma un anillo heterocicloalquilo;

Ar^1 y Ar^2 son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo no sustituído y arilo sustituído con 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo, haloalcoxilo, -CN, -OH, y -NO_2;

n es 0, 1, o 2; y

m es 1, 2, o 3.

2. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Compuesto de Formula I tiene la estructura siguiente:



3. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^3 es alquilo;

R^4 es H;

Ar^1 es fenilo sustituído o no sustituído;

Ar^2 es fenilo sustituído o no sustituído; y

n es 1.

4. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

336
335

R^3 es alquilo;

R^4 es H;

Ar^1 es fenilo no sustituido:

Ar^2 es fenilo sustituido; y

n es 1.

5. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^3 es alquilo;

R^4 es H;

Ar^1 es fenilo monosustituido;

Ar^2 es fenilo sustituido; y

n es 1.

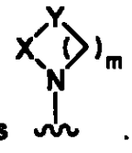
6. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

Ar^2 es 3,5-bis(trifluormetil)fenilo, 3,5-bis(fluor)fenilo, 3,5-bis(cloro)fenilo, 3,5-bis(metil)fenilo, o 3,5-bis(metoxi)fenilo.

7. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

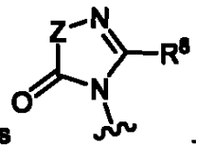
R^3 es $-CH_3$.

8. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:

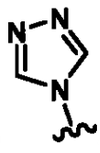
uno de R^1 o R^2 es 

.

9. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:

uno de R^1 o R^2 es  .

10. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:

uno de R^1 o R^2 es  .

11. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:
uno de R^1 o R^2 es –CN.

12. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:
X es $–S(O_2)–$;
Y es $–CH_2–$; y
m es 2.

13. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:
X es –C(O)-;
Y es $–CH_2–$; y
m es 2.

14. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:
X es –C(O)-;
Y es $–CH_2–$; y
m es 3.

15. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

338
337

X es –C(O)-;

Y es –O-; y

m es 2.

16. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

X es –C(O)-;

Y es $-CH_2-$; y

m es 1.

17. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

X es –C(O)-;

Y es –NH-C(O)-; y

m es 1.

18. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

Z es –NH-; y

R^6 es H.

19. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

Z es –NH-; y

R^6 es $-NH-S(O_2)-CH_3$.

20. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

Z es –NH-; y

R^6 es $-CH_2-OH$.

21. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

Z es –NH-; y

R^8 es $-CH_2-O-CH_3$.

22. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

Z es –NH-; y

R^8 es $-NH_2$.

23. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

Z es  ; y

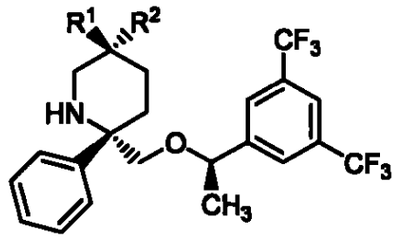
R^8 es H.

24. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

Z es $-C(CH_3)_2-$; y

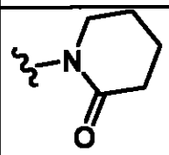
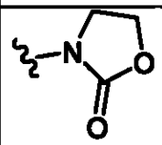
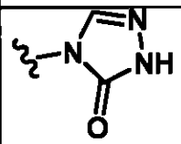
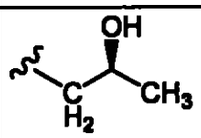
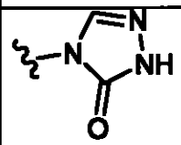
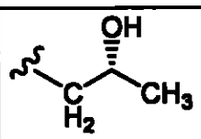
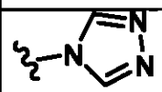
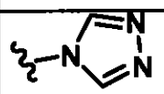
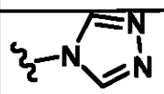
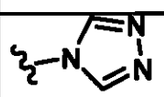
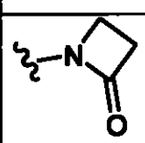
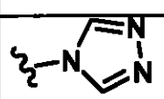
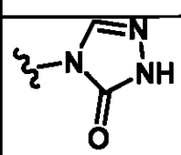
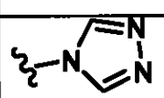
R^8 es H.

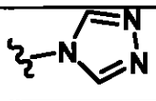
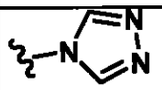
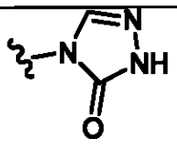
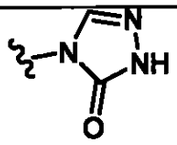
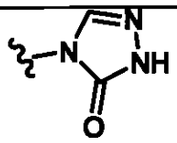
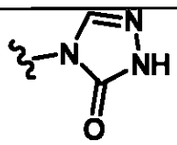
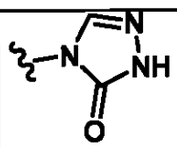
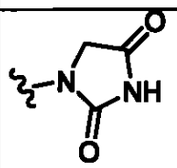
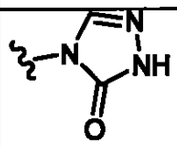
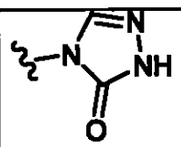
25. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula IB



(IB) ;

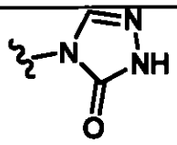
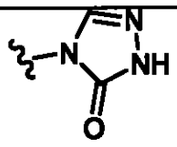
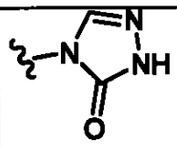
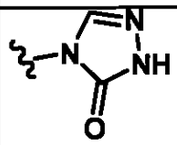
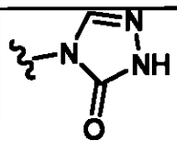
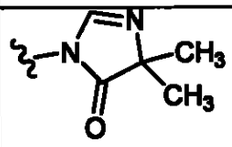
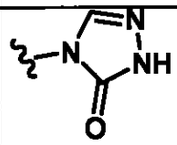
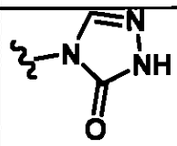
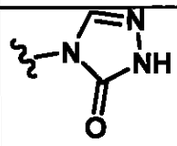
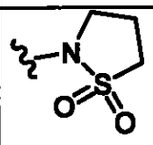
en donde R^1 y R^2 son seleccionados del grupo que consiste en:

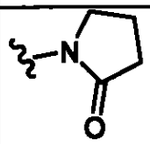
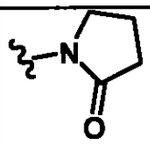
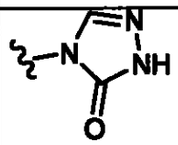
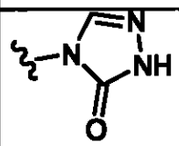
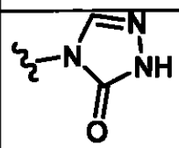
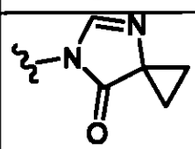
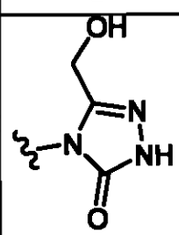
Compuesto	R^1	R^2
1		-CN
2		-CN
3		
4		
5		$-CH_2CN$
6	$-CH_3$	
7	-CN	
8	$-C(O)-O-CH_3$	
9		-CN
10	$-C(O)-NH_2$	
11		$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$
12	$-CH_2OH$	

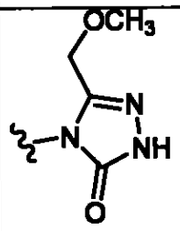
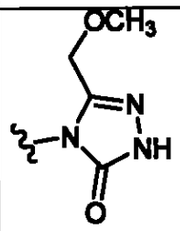
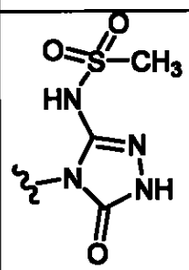
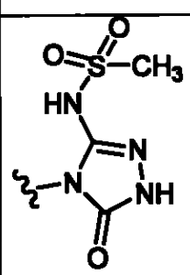
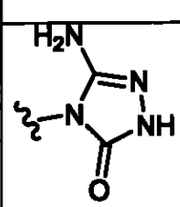
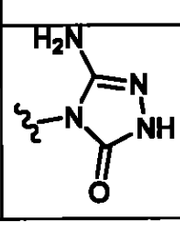
Compuesto	R^1	R^2
13		$-CH_2OCH_3$
14	$-CH_2OCH_3$	
15		$-CH_2-NH-S(O_2)-CH_3$
16		$-CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3)$
17		$-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$
18		$-C(=N-OH)-CH_2CH_3$
19		$-C(O)-CH_2CH_3$
20		$-CH_2OCH_3$
21		$-C(O)-NH(CH_3)$
22	$-C(O)-NH(CH_3)$	

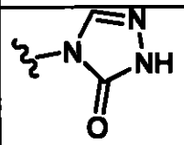
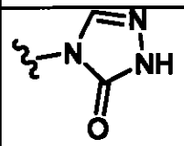
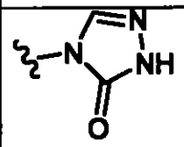
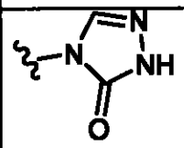
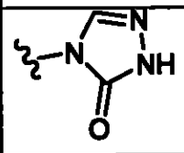
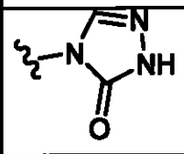
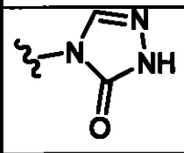
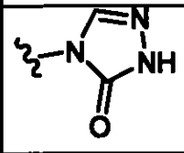
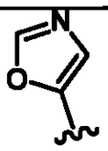
~~342~~

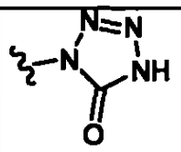
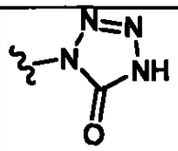
341

Compuesto	R^1	R^2
23		$-CH_2OH$
24		$-CH_2CH_2OH$
25		$-CH_2CH_2CH_3$
26		$-CH_2OCH_3$
27	$-CH_2OCH_3$	
28		H
29		$-CH_2C(O)-NH_2$
30		$-CH_2-C(O)-CH_3$
31		$-CH_2-C(O)O-CH_3$
32		-CN

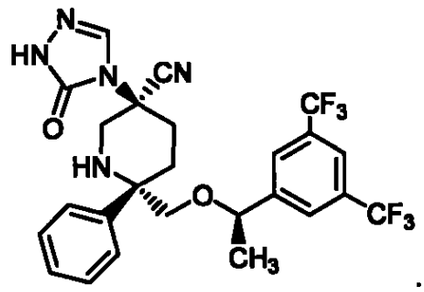
Compuesto	R^1	R^2
33		-CN
34	-CN	
35	-CN	
36	-NH-S(O_2)-CH_3	-CN
37	-CN	-NH-S(O_2)-CH_3
38		–CH_2CN
39	-CN	–NH_2
40	–NH_2	-CN
41	-NH-C(O)-NH_2	-CN
42		-CN
43		H
44		H

Compuesto	R^1	R^2
45		H
46	H	
47		H
48	H	
49		H
50	H	

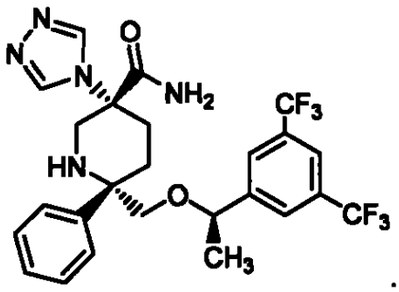
Compuesto	R^1	R^2
51		-C(O)-NH_2
52		-C(=N-OCH_3)-CH_3
53		–C(O)-CH_3
54		-C(=N-OH)-CH_3
55		-C(O)OCH_3
56		-CH_2Cl
57		-CH_3
58		-C(=N-OCH_3)-CH_2CH_3
59	-$NHC(O)CH_3$	

Compuesto	R^1	R^2
60	H	
61		H

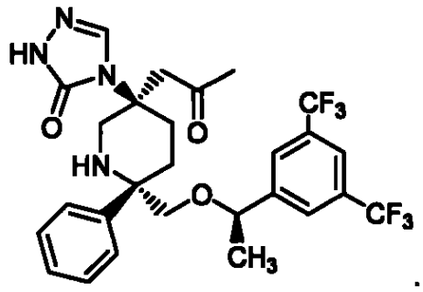
26. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



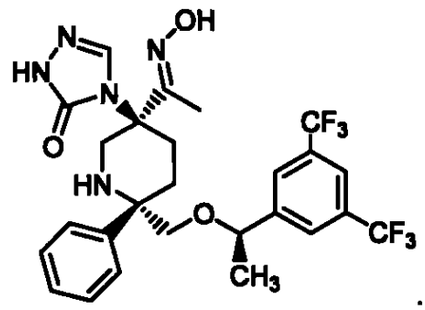
27. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



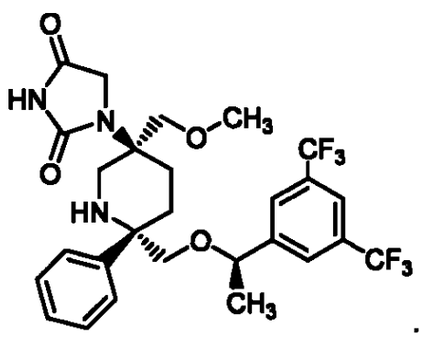
28. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



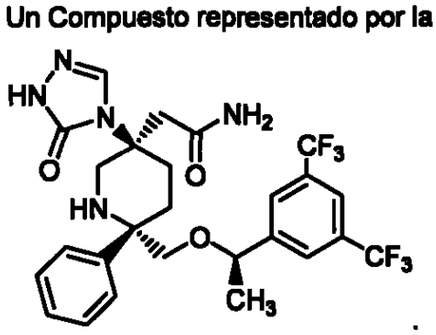
29. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



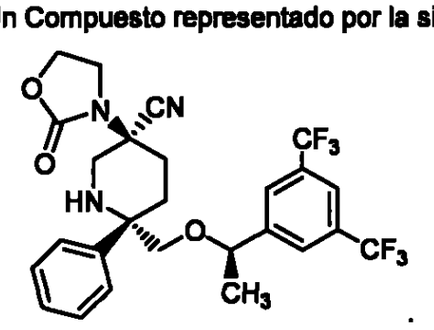
30. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



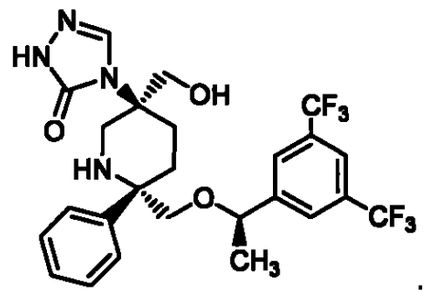
31. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



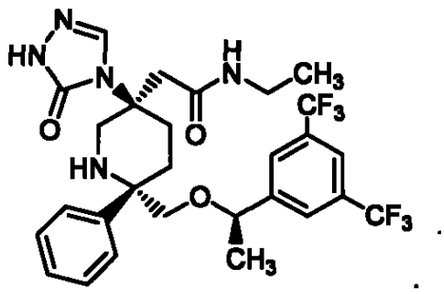
32. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



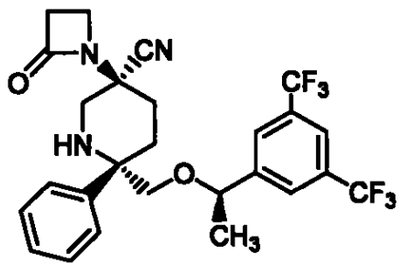
33. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



34. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



35. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



36. Una composición farmacéutica que comprende:

por lo menos un Compuesto de la reivindicación 1 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, por lo menos un inhibidor de la reabsorción de serotonina y por lo menos un Compuesto de la reivindicación 1.

348

38. Un método para tratar un desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos, que comprende:

administrarle a un paciente que necesita el mismo, una cantidad efectiva de por lo menos un Compuesto de la reivindicación 1 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo ,

en donde el desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos se encuentra en el grupo que consiste en enfermedades respiratorias, enfermedades inflamatorias, desórdenes de la piel, desórdenes oftalmológicos, cuadros del sistema nervioso central, depresión, ansiedad, fobia, desorden bipolar, adicciones, dependencia al alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, epilepsia, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, mal de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Towne, desórdenes relacionados con el estrés, desórdenes obsesivo/compulsivos, desórdenes de la alimentación, bulimia, anorexia nerviosa, alimentación excesiva, desórdenes del sueño, manía, síndrome premenstrual, desórdenes gastrointestinales, ateroesclerosis, fibrosis, obesidad, diabetes Tipo II, desórdenes relacionados con el dolor, dolor de cabeza, dolor neuropático, dolor post-quirúrgico, síndrome de dolor crónico, desórdenes de la vesícula, desórdenes genitourinarios, tos, emesis y náusea.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos es emesis, depresión, ansiedad o tos.

40. El método de la reivindicación 39, en donde el desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos es depresión o ansiedad.

41. El método de la reivindicación 39, en donde el desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos es emesis y/o náusea.

42. El método de la reivindicación 39, en donde el desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos es tos.

43. El método de la reivindicación 40, que comprende además administrar a un paciente una cantidad efectiva de por lo menos un agente antidepresivo y/o por lo menos un agente ansiolítico.

44. El método de la reivindicación 40, que comprende además:

administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina, y

en donde el desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos es depresión.

45. Un método para antagonizar el efecto de una Sustancia P en un sitio receptor neurokinin-1 o para bloquear por lo menos un receptor neurokinin-1, en un paciente que necesita dicho tratamiento y que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de por lo menos un Compuesto de la reivindicación 1 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 38, que comprende además:

administrar una cantidad efectiva de por lo menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en otros antagonistas del receptor NK_1, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, agonistas del receptor dopamina, antagonistas del receptor 5-HT_3 serotonina, agonistas del receptor 5-HT_{2c}, agonistas del receptor nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 resistente a drogas múltiples: y

en donde el desorden, síntoma o enfermedad fisiológicos está comprendido en el grupo que consiste en: enfermedades respiratorias, depresión, ansiedad, fobia, desorden bipolar, dependencia al alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, desórdenes relacionados con el estrés, desórdenes obsesivo/compulsivos, bulimia, anorexia nerviosa, alimentación excesiva, desórdenes del sueño, manía, síndrome premenstrual, desórdenes gastrointestinales, obsesidad, dolor de cabeza, dolor neuropático, dolor post-quirúrgico, síndrome de dolor crónico, desórdenes de la vesícula, desórdenes genitourinarios, tos, emesis y náusea.

47. Un método para tratar emesis y/o náusea en un paciente que necesita dicho tratamiento y que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de por lo menos un Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un antagonista del receptor 5-HT_3 serotonina y/o por lo menos un glucocorticoide.

48. El método de la reivindicación 47, en donde el antagonista del receptor 5-HT_3 serotonina es ondansetron y el glucocorticoide es dexametasona.

49. Un kit, que comprende:

dos o más contenedores separados en un empaque único, en donde cada contenedor comprende una composición farmacéutica;

en donde un primer contenedor en dicho empaque comprende una primera composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de un Compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable,

un segundo contenedor en dicho empaque comprende una segunda composición farmacéutica que contiene otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

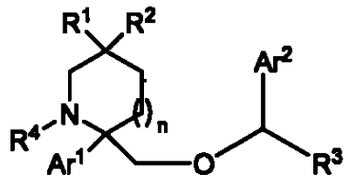
el otro agente terapéutico es seleccionado del grupo que consiste en SSRIs, otros tipos de antagonistas del receptor NK_1, prostanoides, antagonistas del receptor H_1, agonistas del receptor, α-adrenérgico, agonistas del receptor dopamina, agonistas del receptor melanocortina, antagonistas del receptor endotelina, inhibidores de la enzima conversora de endotelina, antagonistas del receptor angiotensina II, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutral, antagonistas ETA, inhibidores de renina, antagonistas del receptor $5\text{-}HT_3$ serotonina, agonistas del receptor $5\text{-}HT_{2c}$ serotonina, agonistas del receptor nociceptina, glucocorticoides, inhibidores de rho kinasa, moduladores del canal de potasio e inhibidores de la proteína 5 resistente a drogas múltiples.

50. Un Compuesto purificado de acuerdo con la reivindicación 1.

p.:SCHERING CORPORATION

RESUMEN DE LA INVENCION

Un Compuesto que tiene la estructura general mostrada en Fórmula I:



(I)

o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles en el tratamiento de enfermedades o cuadros causadas por receptores NK_1, por ejemplo, desórdenes, síntomas o enfermedades fisiológicos diversas, incluyendo emesis, depresión, ansiedad y tos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128357- -00000-0000
Fec: 2006-12-21 16:48:05 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII
Cla: 370 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 353

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- Descripción de la invención [x]
- Dibujos de ser estos pertinentes [NA]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 21 DIC. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI 354

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	06 128357
	Solicitud internacional	PCT/US2005/023427
	Fecha inicio fase nacional	01/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1514

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. 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.

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 02 FEB. 2007
adpa10